



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118557697 A

(43) 申请公布日 2024.08.30

(21) 申请号 202410533740.5

(22) 申请日 2018.09.12

(30) 优先权数据

62/558,593 2017.09.14 US

(62) 分案原申请数据

201880060035.0 2018.09.12

(71) 申请人 葛兰素史密斯克莱知识产权发展有
限公司

地址 英国米德尔塞克斯

(72) 发明人 S·坎德卡尔 P·梅斯

J·奥帕林斯卡

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

专利代理师 许斐斐

(51) Int.Cl.

A61K 38/08 (2019.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 47/68 (2017.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

权利要求书1页 说明书23页
序列表(电子公布)

(54) 发明名称

用于癌症的组合治疗

(57) 摘要

本文公开了治疗癌症,如多发性骨髓瘤的方法,其涉及抗BCMA抗原结合蛋白(例如,抗BCMA抗体)和免疫调节药物(例如泊马度胺或来那度胺)的组合。该组合也可包含抗炎化合物(例如地塞米松)。

1. 组合在制备用于治疗已经接受了至少一种先前的癌症治疗的人类受试者的复发/难治性多发性骨髓瘤的药物中的用途,其中所述组合包含:

免疫缀合物,该免疫缀合物包含抗-BCMA抗体和单甲基澳瑞他汀F,其中所述抗-BCMA抗体包括包含SEQ ID NO:9所示氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:10所示氨基酸序列的轻链;其中1.9mg/kg、2.5mg/kg或3.4mg/kg的所述免疫缀合物在28天周期的第1天施用;

泊马度胺,其中在28天周期的第1-21天施用4mg泊马度胺;和

地塞米松,其中在28天周期的第1、8、15和22天施用20mg或40mg之一的地塞米松。

2. 权利要求1的用途,其中在28天周期的第1天以1.9mg/kg或2.5mg/kg的剂量施用免疫缀合物。

3. 权利要求1或权利要求2的用途,其中在28天周期的第1天以1.9mg/kg的剂量施用免疫缀合物。

4. 权利要求1或权利要求2的用途,其中在28天周期的第1天以2.5mg/kg的剂量施用免疫缀合物。

5. 权利要求1-4中任一项的用途,其中所述人类受试者已经接受过至少两种先前的癌症治疗。

用于癌症的组合治疗

[0001] 本申请是中国发明专利申请(申请日:2018年9月12日;申请号:201880060035.0(国际申请号:PCT/IB2018/056968);发明名称:用于癌症的组合治疗)的分案申请。

[0002] 序列表

[0003] 本申请包含序列表,该序列表已以ASCII格式电子提交,并通过引用整体并入本文。所述ASCII副本创建于2018年9月10日,名为PU66429_WO_SL.txt,大小为10130字节。

技术领域

[0004] 本发明涉及在受试者中治疗癌症的方法。特别是,本发明涉及用于治疗癌症的抗BCMA抗原结合蛋白和免疫调节性酰亚胺药物(IMiD)的组合。组合可进一步包含抗炎化合物,如地塞米松。

背景技术

[0005] 多发性骨髓瘤(MM)是一种无法治愈的恶性肿瘤,占有所有癌症的1%和所有血液系统恶性肿瘤的10%。已评估了多种药物和联合疗法,并发现其可有效治疗多发性骨髓瘤(National Comprehensive Cancer Network,2016;Moreau,San Miguel等人,2017)。但是,大多数(如果不是全部)患者不可避免地复发(Richardson,Barlogie等人,2003;Richardson,Barlogie等人,2006;Jagannath,Barlogie等人,2008)。

[0006] 出现了三种和四种药物的组合用于先前接受过治疗的MM患者,但是这些方案可能会受到毒性作用的限制(National Comprehensive Cancer Network,2016)。需要可以与现有疗法结合而又不增加严重毒性的具有新作用机制的药物。因此,迫切需要开发一种作用机制不重叠的治疗组合,并在这种情况下可以将与先前治疗的交叉抗性降至最低。

发明内容

[0007] 本公开涉及在受试者例如人中治疗癌症的方法。特别是,本发明涉及抗BCMA抗原结合蛋白如抗体和免疫调节性酰亚胺药物(IMiD)的组合,其用于治疗癌症。组合可进一步包含抗炎化合物如地塞米松。在一个实施方案中,所述癌症选自多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性白血病和非霍奇金淋巴瘤。

[0008] 本文提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,包括施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗原结合蛋白和IMiD的组合。在一个实施方案中,所述组合进一步包含抗炎化合物。

[0009] 本文还提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,包括施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗原结合蛋白和IMiD的组合,其中所述抗体包括包含与SEQ ID NO:1所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRH1;包含与SEQ ID NO:2所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRH2;包含与SEQ ID NO:3所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRH3;包含与SEQ ID NO:4所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRL1;包含与SEQ ID NO:5所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRL2;和包含与SEQ ID NO:6所述的氨基酸序列具有至

少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRL3。

[0010] 本文还提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,包括施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗原结合蛋白和IMiD的组合,其中所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含与SEQ ID NO:7所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的VH;和包含与SEQ ID NO:8所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的VL。

[0011] 本文提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,包括施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗原结合蛋白、IMiD和抗炎化合物的组合,其中所述抗炎化合物为地塞米松。

[0012] 本文还提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,包括施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗原结合蛋白和IMiD的组合,其中所述IMiD为沙利度胺类似物。在一个实施方案中,该沙利度胺类似物为来那度胺或泊马度胺。

[0013] 本文还提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,包括施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗原结合蛋白和IMiD的组合,其中所述抗BCMA抗原结合蛋白为包含与细胞毒素缀合的抗体的免疫缀合物。在一个实施方案中,所述细胞毒素为MMAE或MMAF。

[0014] 本文提供治疗癌症的方法,其中在28天周期的第1天施用1.9mg/kg、2.5mg/kg或3.4mg/kg的抗BCMA抗原结合蛋白。

[0015] 本文还提供治疗癌症的方法,其中所述IMiD为泊马度胺且其中在28天周期的第1-21天施用4mg的泊马度胺。

[0016] 本文还提供治疗癌症的方法,其中所述IMiD为来那度胺且其中在28天周期的第1-21天施用10mg或25mg来那度胺。

[0017] 还提供治疗癌症的方法,其中所述抗炎化合物为地塞米松且其中在28天周期的第1-4、9-12和17-20天或在28天周期的第1、8、15和22天施用20mg或40mg的地塞米松。

[0018] 本文提供用于治疗癌症的组合,其中所述组合包含抗BCMA抗原结合蛋白、IMiD、和任选地,抗炎化合物。

[0019] 还提供组合在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述组合包含抗BCMA抗原结合蛋白、IMiD、和任选地,抗炎化合物。

[0020] 本文提供用于治疗癌症的试剂盒,其包含:

[0021] (i) 抗BCMA抗原结合蛋白;

[0022] (ii) 当与IMiD和任选地抗炎化合物组合时的用于治疗癌症的说明书。

[0023] 还提供在需要的人中治疗癌症的方法,包括施用抗BCMA抗体药物缀合物、沙利度胺类似物、和任选地,抗炎化合物。

发明详述

[0025] 本公开涉及在受试者中治疗癌症的方法。特别是,本发明涉及用于治疗癌症的抗BCMA抗原结合蛋白和IMiD的组合。组合可进一步包含抗炎化合物如地塞米松。不被理论所束缚,相信本文所述的新的组合由于非重叠作用机制导致降低的毒性。

[0026] 组合和药物组合物

[0027] 本文所述的术语“组合”是指至少两种治疗剂。如本文所用,术语“治疗剂”应理解是指指在组织、系统、动物、哺乳动物、人类或其他受试者中产生期望效果的物质。在一个实施方案中,所述组合是抗BCMA抗原结合蛋白,合适地是抗BCMA抗体,和至少一种其他治疗

剂。在一个实施方案中,所述组合为抗BCMA抗原结合蛋白和IMiD。在另一实施方案中,所述组合为抗BCMA抗原结合蛋白、IMiD和抗炎化合物。本文所述的组合可有效治疗癌症。

[0028] 在一个实施方案中,所述组合可包含其它治疗剂,例如,其它癌症治疗剂。在实施方案中该其它癌症治疗剂为蛋白酶体抑制剂如硼替佐米、卡非佐米、艾沙佐米或奥普佐米。

[0029] 本发明组合的施用相对于单个治疗剂可能是有利的,因为与单独施用单个治疗剂相比,所述组合可以提供一种或多种以下改善的性质:i)比最有效的单一药物更大的抗癌作用;ii)协同或高度协同的抗癌活性;iii)提供增强的抗癌活性且副作用减少的给药方案;iv)毒性作用的降低;v)治疗窗口的增加,或vi)一种或两种治疗剂的生物利用度增加。

[0030] 本文所述的组合可以是药物组合物的形式。“药物组合物”包含本文所述的组合以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。载体、稀释剂或赋形剂在与制剂的其他成分相容,能够药用制剂且对接受者无害的意义上必须是可接受的。

[0031] 在一个实施方案中,组合中的每种治疗剂单独配制成其自身的药物组合物,并且将每种药物组合物给药以治疗癌症。在该实施方案中,每种药物组合物可以具有相同或不同的载体、稀释剂或赋形剂。例如,在一个实施方案中,第一药物组合物包含抗BCMA抗原结合蛋白,第二药物组合物包含IMiD,并且施用第一和第二药物组合物以治疗癌症。在另一个实施方案中,第一药物组合物包含抗BCMA抗原结合蛋白,第二药物组合物包含IMiD,第三药物组合物包含抗炎化合物,并且分别施用第一、第二和第三药物组合物治疗癌症。

[0032] 在一个实施方案中,将组合中的每种治疗剂一起配制为单一药物组合物并给药以治疗癌症。例如,在一个实施方案中,单一药物组合物既包含抗BCMA抗原结合蛋白又包含IMiD,并且作为单一药物组合物施用以治疗癌症。在另一个实施方案中,单一药物组合物包含抗BCMA抗原结合蛋白、IMiD和抗炎化合物,并且作为单一药物组合物施用以治疗癌症。

[0033] 应当理解,本文中提及的IMiD和抗炎化合物是指作为游离碱或盐如药学上可接受的盐的IMiD和抗炎化合物。药学上可接受的盐包括酸加成盐。关于合适的盐的综述,请参见Berge等人,J.Pharm.Sci.,66:1-19(1977)。

[0034] 本发明在其范围内包括IMiD和抗炎化合物的盐的所有可能的化学计量和非化学计量形式。

[0035] 应当理解,许多有机化合物可以与它们在其中反应或从中沉淀或结晶的溶剂形成复合物。这些复合物被称为“溶剂化物”。例如,与水的复合物被称为“水合物”。具有高沸点的溶剂和/或具有高形成氢键倾向的溶剂,例如水、乙醇、异丙醇和N-甲基吡咯烷酮,可以用于形成溶剂化物。鉴定溶剂化的方法包括但不限于NMR和微量分析。IMiD和抗炎化合物的溶剂化物在本发明的范围内。如本文所用,术语溶剂化物包括游离碱IMiD和抗炎化合物及其任何盐的溶剂化物。

[0036] 本发明的某些IMiD和抗炎化合物可以含有手性原子,因此可以一种或多种立体异构形式存在。本发明包括本发明的IMiD和抗炎化合物的所有立体异构体,包括旋光异构体,无论是作为单独的立体异构体还是作为其混合物,包括外消旋体和混合物。任何立体异构体可包含小于10重量%,例如小于5重量%,或小于0.5重量%的任何其他立体异构体。例如,任何旋光异构体可包含小于10重量%,例如小于5重量%,或小于0.5重量%的其对映体。

[0037] 本发明的某些IMiD和抗炎化合物可以互变异构形式存在。应理解本发明包括本发

明的IMiD和抗炎化合物的所有互变异构体,无论是作为单独的互变异构体还是作为其混合物。

[0038] 本发明的IMiD和抗炎化合物可以是结晶形式或无定形形式。此外,本发明的IMiD和抗炎化合物的某些结晶形式可以多晶型物形式存在,所有这些均包括在本发明的范围内。特别感兴趣的是本发明的IMiD和抗炎化合物的一种或多种热力学最稳定的多晶型形式。

[0039] 本发明的IMiD和抗炎化合物的多晶型物可使用多个常规分析技术表征和区分,包括,但不限于,X-射线粉末衍射(XRPD)、红外光谱学(IR)、拉曼光谱学、差示扫描量热法(DSC)、热重量分析(TGA)和固态核磁共振(ssNMR)。

[0040] 本发明还包括IMiD和抗炎化合物或其药学上可接受的盐的所有合适的同位素变体。IMiD和抗炎化合物或其药学上可接受的盐的同位素变体定义为其中至少一个原子被具有相同原子序数但原子质量不同于通常在大自然中发现的原子量的原子取代的原子的变体。可掺入本发明的IMiD和抗炎化合物的同位素的实例包括氢,碳,氮,氧,氟和氯的同位素,例如分别为²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F和³⁶Cl。IMiD和抗炎化合物或其盐或溶剂化物的某些同位素变体,例如其中掺入了放射性同位素如³H或¹⁴C的那些,可用于药物和/或底物组织分布研究。由于其易于制备和可检测性,特别优选的是氚(即³H)和碳-14(即¹⁴C)同位素。此外,用同位素如氚即³H取代可以提供由于更高的代谢稳定性而产生的某些治疗优势,例如,增加的体内半衰期或降低的剂量要求,因此在某些情况下是优选的。IMiD或其药物盐的同位素变体通常可以通过常规方法制备。

[0041] 从前述内容可以理解,IMiD和抗炎化合物及其盐和溶剂化物的溶剂化物、水合物、异构体和多晶型物包括在本发明的范围内。

[0042] 本领域技术人员将理解,虽然不一定具有药理学活性,但是可以施用IMiD和抗炎化合物的某些衍生物,然后在体内代谢以形成具有药理活性的IMiD和抗炎化合物。这些衍生物在本文中称为“前药”。因此,本文所述的IMiD和抗炎化合物可以前药的形式存在。合适的衍生物的例子描述于*Drugs of Today*,第19卷第9期,1983,pp 499-538和*Topics in Chemistry*,第31章,pp 306-316以及H.Bundgaard的“*Design of Prodrugs*”,Elsevier,1985,第1章。

[0043] 抗BCMA抗原结合蛋白

[0044] 本文所述组合中的抗BCMA抗原结合蛋白可用于治疗或预防癌症。本文公开的任何抗BCMA抗原结合蛋白可以与IMiD组合或与IMiD和抗炎化合物组合用于治疗癌症。本文所述的抗BCMA抗原结合蛋白可以结合至人BCMA,包括,例如包含GenBank登录号Q02223.2的氨基酸序列的人BCMA或编码与其具有至少90%同源性或至少90%同一性的人BCMA的基因。

[0045] 本文所用的术语“抗原结合蛋白”是指能够结合人BCMA的抗体、抗体片段和其他蛋白质构建体。本发明的抗原结合蛋白可包含本发明的重链可变区和轻链可变区,其可被格式化为天然抗体或其功能片段或其等同物的结构。因此,本发明的抗原结合蛋白可包含在与合适的轻链配对时被格式化为全长抗体、(Fab')₂片段、Fab片段或其等同物(如scFV、双抗体、三抗体或四抗体、Tandab等)的本发明的VH区。抗体可以是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4;或IgM;IgA、IgE或IgD或其修饰的变体。抗体重链的恒定结构域可以相应地选择。轻链恒定域可以是κ或λ恒定域。此外,抗原结合蛋白可包含所有类别的修饰,例如,IgG二聚体、不再与

Fc受体结合或介导C1q结合的Fc突变体。抗原结合蛋白也可以是W086/01533中描述的类型嵌合抗体,其包含抗原结合区和非免疫球蛋白区。

[0046] 在另一方面,抗原结合蛋白选自dAb,Fab,Fab',F(ab')₂,Fv,双抗体,三抗体,四抗体,微型抗体和微型体。在本发明一个方面,抗原结合蛋白为人源化抗体或嵌合抗体,在另一方面该抗体是人源化的。在一方面该抗体为单克隆抗体。

[0047] 已经开发嵌合抗原受体(CAR)作为人工T细胞受体以在T细胞中产生新的特异性,而不需要与MHC抗原肽复合物结合。这些合成受体含有单一融合分子中通过柔性接头与一个或多个信号传导域结合的靶物结合域。靶物结合域用于将T细胞靶向到病理细胞表面上的特定靶物,并且信号传导域含有T细胞活化和增殖的分子机器。穿过T细胞膜(即形成跨膜域)的柔性接头允许CAR的靶物结合域的细胞膜展示。CAR已经成功地允许T细胞针对来自各种恶性肿瘤(包括淋巴瘤和实体瘤)的肿瘤细胞表面处表达的抗原重定向(Jena等(2010) Blood,116(7):1035-44)。

[0048] 到目前为止,CAR的发展已经包含三代。第一代CAR包含与源自CD3 ζ 或Fc受体 γ 链的胞质区域的信号传导域连接的靶物结合域。显示第一代CAR成功地将T细胞重定向到选定的靶物,然而,它们未能在体内提供延长的扩增和抗肿瘤活性。第二代和第三代CAR已经聚焦于通过包括共刺激分子如CD28、OX-40(CD134)和4-1BB(CD137)来增强经修饰的T细胞存活和增加增殖。

[0049] 携带CAR的T细胞可用于消除疾病背景中的病理细胞。一个临床目标是在单采血液成分术(apheresis)和T细胞分离后经由载体(例如慢病毒载体)用含有CAR表达构建体的重组DNA转化患者细胞。T细胞扩增后,将其重新导入患者内以靶向并杀死病理靶细胞。

[0050] 在本发明的一个方面,抗BCMA抗原结合蛋白为嵌合抗原受体。在另一个方面,CAR包含结合域、跨膜域和胞内效应器域。

[0051] 在一个方面,跨膜域可以源自天然来源或合成来源。在一个方面,跨膜域可以源自任何膜结合或跨膜蛋白。或者,跨膜域可以是合成的并且可以主要包含疏水性残基如亮氨酸和缬氨酸。例如,跨膜域可以是CD,如CD4、CD8、CD3或CD28蛋白的跨膜域,T细胞受体的亚基如 α 、 β 、 γ 或 δ ,IL-2受体的亚基(α 链),低亲和性神经生长因子受体(LNGFR或p75)的亚基(β 链或 γ 链)或Fc受体的亚基链。

[0052] 在一个方面,跨膜域包含CD4、CD8或CD28的跨膜域。在另一个方面,跨膜域包含CD4或CD8的跨膜域(例如CD8 α 链,如NCBI参考序列:NP_001139345.1中所述,通过引用并入本文)。在又一个方面,跨膜域包含CD4的跨膜域。

[0053] 胞内效应器域或“信号传导域”在靶结合域与靶物结合后负责胞内信号传导。胞内效应器域负责活化表达CAR的免疫细胞的至少一种正常效应器功能。例如,T细胞的效应器功能可以是细胞溶解活性或辅助活性,包括细胞因子的分泌。用于CAR支架的效应器域的优选实例可以是天然T细胞受体和协同起作用以在抗原结合后启动信号转导的共受体的胞质序列,以及这些序列的任何衍生物或变体,和任何具有相同功能能力的合成序列。

[0054] 效应器域可以分为两类:启动抗原依赖性初级活化的那些类型,以及以抗原非依赖性方式起作用以提供次级或共刺激信号的那些类型。初级活化效应器域可以包含已知为基于免疫受体酪氨酸的活化基序(ITAM)的信号传导基序。ITAM是明确定义的信号传导基序,通常存在于多种受体的胞质内尾部,并且充当syk/zap70类酪氨酸激酶的结合位点。作

为非限制性实例,用于本发明的ITAM的实例可以包括源自CD3 ζ 、FcR γ 、FcR β 、FcR ϵ 、CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 、CD5、CD22、CD79a、CD79b和CD66d的那些。在一个方面,胞内效应器域包含CD3 ζ 信号传导域(也称为CD247)。天然TCR含有CD3 ζ 信号传导分子,因此使用该效应器域与自然界中存在的TCR结构最接近。

[0055] 在本发明的一个方面,胞内信号传导域是CD3 ζ 效应器域。效应器域也可以提供次级或共刺激信号。另外,T细胞包含共刺激分子,其与抗原呈递细胞上的关联共刺激配体结合以增强T细胞应答,例如通过增加增殖活化、分化等。因此,在一个方面,胞内效应器域另外包含共刺激域。在另一个方面,共刺激域包含选自CD28、CD27、4-1BB (CD137)、OX40 (CD134)、ICOS (CD278)、CD30、CD40、PD-1 (CD279)、CD2、CD7、NKG2C (CD94)、B7-H3 (CD276)或其任意组合的共刺激分子的胞内域。在又一个方面,共刺激域包含共刺激分子的胞内域,其选自CD28、CD27、4-1BB、OX40、ICOS或其任何组合。

[0056] 示例性抗BCMA抗原结合蛋白和其制备方法公开于国际公开号W02012/163805,其以其整体在此引入作为参考。其它示例性抗BCMA抗原结合蛋白包括W02016/014789、W02016/090320、W02016/090327、W02016/020332、W02016/079177、W02014/122143、W02014/122144、W02017/021450、W02016/014565、W02014/068079、W02015/166649、W02015/158671、W02015/052536、W02014/140248、W02013/072415、W02013/072406、W02014/089335、US2017/165373、W02013/154760和W02017/051068中所述的那些,其各自以其整体在此引入作为参考。

[0057] 在一实施方案中,抗BCMA抗原结合蛋白具有增强的抗体依赖性细胞介导的细胞毒活性(ADCC)效应子功能。如本文所用,术语“效应子功能”是指抗体依赖性细胞介导的细胞毒活性(ADCC)、补体依赖性细胞毒活性(CDC)介导的响应、Fc介导的吞噬作用和经由FcRn受体的抗体再循环中的一种或多种。对于IgG抗体,效应子功能(包括ADCC和ADCP)由重链恒定区与免疫细胞表面上存在的一类Fc γ 受体的相互作用介导。在人类中,这些包括Fc γ RI (CD64)、Fc γ RII (CD32)和Fc γ RIII (CD16)。与抗原结合的抗原结合蛋白与Fc/Fc γ 复合物的形成之间的相互作用引起一系列作用,包括细胞毒性、免疫细胞活化、吞噬作用和炎性细胞因子的释放。

[0058] 在另一实施方案中,本文所述的抗BCMA抗原结合蛋白抑制BAFF和/或APRIL与BCMA受体的结合。在另一实施方案中,本文所述的抗BCMA抗原结合蛋白能够结合至Fc γ RIIIA或能够Fc γ RIIIA介导的效应子功能。

[0059] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含与SEQ ID NO:1所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的重链可变区CDR1(“CDRH1”)。在一个实施方案中,所述重链可变区CDR1(“CDRH1”)包含与SEQ ID NO:1所述的氨基酸序列具有一个氨基酸变化(变体)的氨基酸序列。

[0060] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含与SEQ ID NO:2所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的重链可变区CDR2(“CDRH2”)。在一个实施方案中,所述重链可变区CDR2(“CDRH2”)包含与SEQ ID NO:2所述的氨基酸序列具有一个氨基酸变化(变体)的氨基酸序列。

[0061] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含与SEQ ID NO:3所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的重链可变区CDR3(“CDRH3”)。在一个实施方案中,所述重链可变区CDR3(“CDRH3”)包含与SEQ ID NO:3所述的氨基酸序列具有一个氨基酸变化(变体)的氨基酸序列。

[0062] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含与SEQ ID NO:4所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变区CDR1(“CDRL1”)。在一个实施方案中,所述轻链可变区CDL1(“CDR1”)包含与SEQ ID NO:4所述的氨基酸序列具有一个氨基酸变化(变体)的氨基酸序列。

[0063] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含与SEQ ID NO:5所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变区CDR2(“CDRL2”)。在一个实施方案中,所述轻链可变区CDL2(“CDR2”)包含与SEQ ID NO:5所述的氨基酸序列具有一个氨基酸变化(变体)的氨基酸序列。

[0064] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含与SEQ ID NO:6所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变区CDR3(“CDRL3”)。在一个实施方案中,所述轻链可变区CDL3(“CDR3”)包含与SEQ ID NO:6所述的氨基酸序列具有一个氨基酸变化(变体)的氨基酸序列。

[0065] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含与SEQ ID NO:1所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH1;包含与SEQ ID NO:2所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH2;包含与SEQ ID NO:3所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH3;包含与SEQ ID NO:4所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL1;包含与SEQ ID NO:5所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL2;和/或包含与SEQ ID NO:6所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL3。

[0066] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含与SEQ ID NO:7所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的重链可变区(“VH”)。

[0067] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含与SEQ ID NO:8所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变区(“VL”)。

[0068] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含与SEQ ID NO:7所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%

或100%序列同一性的氨基酸序列的VH;和包含与SEQ ID NO:8所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的VL。

[0069] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含与SEQ ID NO:9所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的重链区(“HC”)。

[0070] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含与SEQ ID NO:10所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的轻链区(“LC”)。

[0071] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,其包括包含与SEQ ID NO:9所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的HC;和包含与SEQ ID NO:10所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的LC。

[0072] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为本文所述的包含根据本发明的抗原结合蛋白的免疫缀合物,包括,但不限于,缀合至一种或多种细胞毒素剂,如化疗剂、药物、生长抑制剂、毒素(例如,蛋白质毒素,细菌、真菌、植物或动物起源的酶活性毒素,或其片段)、或放射性同位素(即,放射性缀合物)的抗体。在另一实施方案中,该抗BCMA抗原结合蛋白缀合至毒素如澳瑞他汀,例如,单甲基澳瑞他汀E(MMAE)或单甲基澳瑞他汀F(MMAF)。

[0073] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为具有以下通式结构的免疫缀合物:

[0074] $ABP-(\text{连接基})_n\text{-Ctx}_m$

[0075] 其中

[0076] ABP为抗原结合蛋白

[0077] 连接基不存在或为任意可裂解或不可裂解的连接基

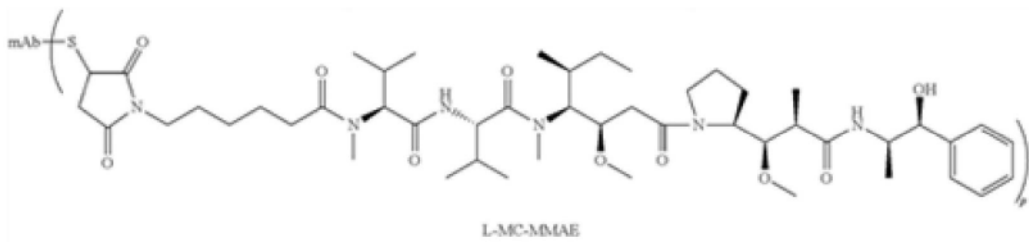
[0078] Ctx为任意本文所述的细胞毒素剂

[0079] n为0、1、2或3,且

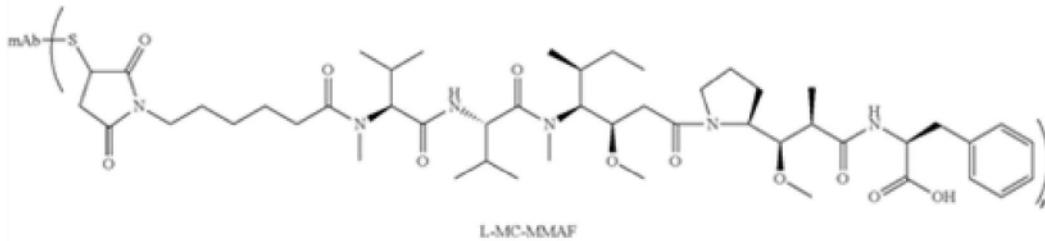
[0080] m为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0081] 示例性连接基包括6-马来酰亚胺基己酰基(MC),马来酰亚胺基丙酰基(MP),缬氨酸-瓜氨酸(val-cit),丙氨酸-苯丙氨酸(ala-phe),对氨基苄基氧基羰基(PAB),4-(2-吡啶基硫基)戊酸N-琥珀酰亚胺基酯(SPP),4-(N-马来酰亚胺基甲基)环己烷-1甲酸N-琥珀酰亚胺基酯(SMCC)和(4-碘-乙酰基)氨基苯甲酸N-琥珀酰亚胺基酯(SIAB)。

[0082] 在一个实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为包含连接至MMAE或MMAF的单克隆抗体的免疫缀合物。在另一实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白为包含通过MC连接基连接至MMAE或MMAF的单克隆抗体的免疫缀合物,如以下结构所示:



[0083]



[0084] 抗BCMA抗原结合蛋白的适当治疗有效剂量将由本领域技术人员容易地确定。如本文所用,术语“有效剂量”是指将引起例如研究者或临床医生寻求的组织、系统、动物或人的生物学或医学反应的药物或药剂的剂量。此外,术语“治疗有效剂量”是指与未接受该剂量的相应受试者相比可导致疾病、病症或副作用的改善的治疗、治愈、预防或改善或降低疾病或病症的进展速度的任何剂量。该术语在其范围内还包括有效增强正常生理功能的剂量。

[0085] 本文所述的抗BCMA抗原结合蛋白的合适剂量可针对患者根据其体重计算,例如合适的剂量范围可为约0.1至约20mg/kg,例如约1至约20mg/kg,例如约10至约20mg/kg或例如约1至约15mg/kg,例如约10至约15mg/kg。

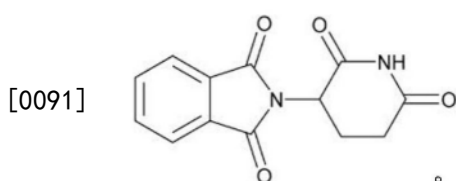
[0086] 在一个实施方案中,抗BCMA抗原结合蛋白的治疗有效剂量范围为约0.03mg/kg至约4.6mg/kg。在另一实施方案中,抗BCMA抗原结合蛋白的治疗有效剂量为0.03mg/kg、0.06mg/kg、0.12mg/kg、0.24mg/kg、0.48mg/kg、0.96mg/kg、1.92mg/kg、3.4mg/kg、或4.6mg/kg。在另一实施方案中,抗BCMA抗原结合蛋白的治疗有效剂量为1.9mg/kg、2.5mg/kg或3.4mg/kg。

[0087] 免疫调节性亚胺药物 (IMiD)

[0088] 本文使用的术语“免疫调节性亚胺药物 (IMiD)”是指一类包含酰亚胺基团的药物。不被理论所束缚,认为由于免疫调节性、抗血管生成和抗肿瘤性质,IMiD可用于治疗癌症。ImiD类的药物包括,但不限于,沙利度胺及其类似物。如本文所用,术语“类似物”是具有与另一种化合物类似的结构,但是就某些成分而言与之不同的化合物,例如,类似物可以在一个或多个原子、官能团或亚结构上不同,它们被其他原子、基团或亚结构替代。这种结构上的差异可以由本领域技术人员至少理论上从另一化合物想象。

[0089] 各种IMiD是本领域技术人员已知的,包括,例如,沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、阿普斯特,及其类似物。

[0090] 在一个实施方案中,所述IMiD包括沙利度胺或其类似物。沙利度胺的注册商品名为Thalidomid® (Celgene Corp) 且具有以下化学结构:



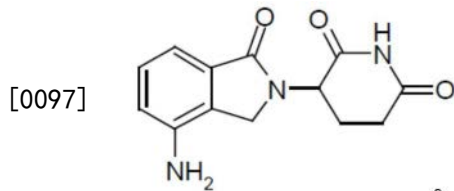
[0092] 沙利度胺及其类似物,及其制备方法,是本领域技术人员已知的,例如,美国专利号6,045,501;7,230,012;7,435,745中所述的那些,其公开以其整体在此引入。

[0093] 在另一实施方案中,所述IMiD包括泊马度胺或其类似物。泊马度胺的注册商品名为**Pomalyst®**(Celgene Corp)且具有以下化学结构:



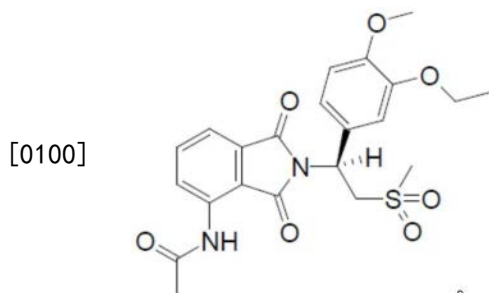
[0095] 泊马度胺及其类似物,及其制备方法,是本领域技术人员已知的,例如,美国专利号5,635,517;6,316,471;6,476,052;8,158,653;8,198,262;8,673,939;8,735,428;和8,828,427中所述的那些,其公开以其整体在此引入。

[0096] 在另一实施方案中,所述IMiD包括来那度胺或其类似物。来那度胺的注册商品名为**Revlimid®**(Celgene Corp)且具有以下化学结构:



[0098] 来那度胺及其类似物,及其制备方法,是本领域技术人员已知的,例如,美国专利号5,635,517;6,555,554;7,119,106;7,465,800;7,855,217;8,288,415;和8,530,498中所述的那些,其公开以其整体在此引入。

[0099] 在另一实施方案中,所述IMiD为阿普斯特或其类似物。阿普斯特的注册商品名为**Otezla®**(Celgene Corp)且具有以下化学结构:



[0101] 阿普斯特及其类似物,及其制备方法,是本领域技术人员已知的,例如,美国专利号6,020,358;7,427,638;7,893,101中所述的那些,其公开以其整体在此引入。

[0102] IMiD的合适的治疗有效剂量容易由本领域技术人员确定。本文所述的IMiD的合适的剂量可针对患者根据其体重计算。治疗有效剂量通常为约1至2000mg、5至2000mg、10至2000mg且适当地为约30至1500mg。可使用其它范围,包括,例如,50-500mg、50-300mg、50-100mg、100-200mg、5-100mg、5-50mg。用于急性或慢性人治疗的治疗有效剂量范围为0.01至250mg/kg体重,适当地0.1-5mg/kg体重,适当地0.1-10mg/kg体重,适当地2-100mg/kg体重,或适当地5-60mg/kg体重,其可以例如1至4个每日剂量给予,取决于给药途径和受试者的状况。

[0103] 在一个实施方案中,所述IMiD为沙利度胺且该治疗有效剂量的范围为约25mg至约300mg。在另一实施方案中,所述IMiD为沙利度胺且治疗有效剂量为50mg、100mg、150mg、或200mg。在另一实施方案中,所述IMiD为沙利度胺且该治疗有效剂量为200mg。

[0104] 在一个实施方案中,所述IMiD为泊马度胺且该治疗有效剂量的范围为约0.5mg至约5mg。在另一实施方案中,所述IMiD为泊马度胺且治疗有效剂量选自1mg、2mg、3mg、或4mg。在另一实施方案中,所述IMiD为泊马度胺且该治疗有效剂量为4mg。

[0105] 在一个实施方案中,所述IMiD为来那度胺且该治疗有效剂量的范围为约1mg至约50mg。在另一实施方案中,所述IMiD为来那度胺且该治疗有效剂量为2.5mg、5mg、10mg、15mg、20mg、或25mg。在另一实施方案中,所述IMiD为来那度胺且该治疗有效剂量为10mg或25mg。

[0106] 在一个实施方案中,所述IMiD为阿普斯特且该治疗有效剂量的范围为约1mg至约100mg。在另一实施方案中,所述IMiD为阿普斯特且该治疗有效剂量为10mg、20mg、或30mg。

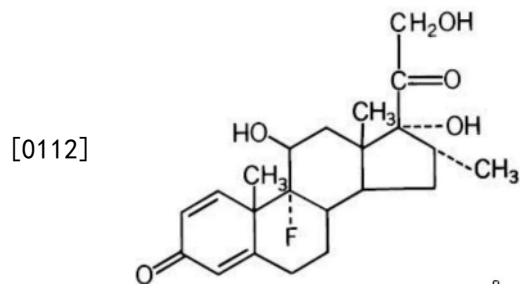
[0107] 抗炎化合物

[0108] 抗炎化合物(例如地塞米松)是减轻人体各个部位的炎症或肿胀的化合物。抗炎化合物已被用于减少与脊柱和脑部肿瘤相关的肿胀(水肿),并用于治疗眼部炎症以及治疗多种癌症,例如白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤。多种抗炎化合物及其制备方法是本领域技术人员已知的。

[0109] 抗炎化合物可包括甾体和非甾体化合物(NSAID)。

[0110] 在一个实施方案中,所述抗炎化合物为甾体。甾体的实例包括,但不限于,可的松、皮质醇、皮质酮、氢化可的松、氢化皮质醇(hydrocortisol)、泼尼松、泼尼松龙、地塞米松、倍氯米松、倍他米松、莫米松、糠酸莫米松、布地奈德、曲安奈德和氟替卡松。在一个实施方案中,所述抗炎化合物为肾上腺皮质类固醇,其选自地塞米松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松和甲基泼尼松龙。

[0111] 在另一实施方案中,所述抗炎化合物为地塞米松。地塞米松具有以下化学结构且注册商品名为Decadron®(Merck&Co., Inc.):



[0113] 在另一实施方案中,所述抗炎化合物为NSAID。可用于本发明的NSAID的实例包括,但不限于,阿司匹林、对乙酰氨基酚、布洛芬、七叶亭、菲尼酮、槲皮素、酮洛芬、去甲二氢愈创木酸(NDGA)、舒林酸、磺基舒林、硫化舒林酸、吲哚美辛、NS-398(环氧合酶-2抑制剂)、环氧合酶-1抑制剂、甲基庚基咪唑、吡格列酸钠、SKF525AHCL、血栓烷抑制剂、酮咯酸氨丁三醇、ecasa、双水杨酯、二氟尼柳、甲芬那酸、萘普生、萘普生钠、夫洛非宁、甲氯芬那酸、保泰松、羟布宗、双氯芬酸、依托度酸、非诺洛芬、氟芬那酸、氟比洛芬、吡洛芬、托美丁、阿扎丙宗、芬布芬、萘丁美酮、奥沙普秦、吡罗昔康、水杨酸盐和替诺昔康。优选的NSAID为舒林酸、磺基舒林、硫化舒林酸、吲哚美辛、NS-398、甲基庚基咪唑、吡格列酸钠和SKF525AHCL。特别

优选的NSAID为吲哚美辛和舒林酸。

[0114] 抗炎化合物的合适的治疗有效剂量可容易由本领域技术人员确定。本文所述的抗炎化合物的合适的剂量可针对患者根据其体重计算。治疗有效剂量通常为约1至2000mg、5至2000mg、10至2000mg且适当地为约30至1500mg。可使用其它范围,包括,例如,50-500mg、50-300mg、50-100mg、100-200mg、5-100mg、5-50mg。用于急性或慢性人治疗的日剂量的范围为0.01至250mg/kg体重,适当地0.1-5mg/kg体重,适当地0.1-10mg/kg体重,适当地2-100mg/kg体重,或适当地5-60mg/kg体重,其可以1至4个每日剂量给予,例如,取决于给药途径和受试者的状况。

[0115] 在一个实施方案中,抗炎化合物为地塞米松且治疗有效剂量为约5mg至约100mg。在另一实施方案中,所述抗炎化合物为地塞米松且该治疗有效剂量为20mg或40mg。

[0116] 治疗方法

[0117] 本文描述了在受试者中用本文所述的组合治疗癌症的方法。如本文所用,术语“癌症”和“肿瘤”可互换使用,并且以单数或复数形式,是指已经历使其变为对宿主生物体具有病理性的恶性转化的细胞。可以通过良好确立的技术,尤其是组织学检查,容易地将原发性癌细胞与非癌细胞区分开。如本文所用的癌细胞的定义不仅包括原发性癌细胞,还包括衍生自癌细胞祖先的任何细胞。这包括转移的癌细胞,以及衍生自癌细胞的体外培养物和细胞系。当提及通常表现为实体瘤的癌症类型时,“临床可检测”的肿瘤是基于肿瘤块可检测到的肿瘤;例如,通过程序诸如计算机断层摄影(CT)扫描、磁共振成像(MRI)、X-射线、超声或身体检查时触诊,和/或其由于从患者可获得的样品中的一种或多种癌症特异性抗原的表达而可检测到。肿瘤可能是造血性(或血液学或血液或血液相关的)癌症,例如衍生自血细胞或免疫细胞的癌症,其可被称为“液体肿瘤”。基于血液肿瘤的临床病况的具体实例包括:白血病,诸如慢性粒细胞性白血病、急性粒细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病和急性淋巴细胞性白血病;浆细胞恶性肿瘤,诸如多发性骨髓瘤、MGUS和瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症;淋巴瘤,诸如非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤;等。

[0118] 所述癌症可以是其中存在异常数目的母细胞或不希望的细胞增殖或被诊断为血液癌症(包括淋巴性和骨髓性恶性肿瘤)的任何癌症。骨髓性恶性肿瘤包括但不限于:急性骨髓性(或粒细胞性或髓细胞性或原粒细胞性)白血病(未分化或分化的)、急性前骨髓性(或早幼粒细胞性或前髓细胞性或前髓母细胞性)白血病、急性骨髓单核细胞性(或骨髓单核母细胞性)白血病、急性单核细胞性(或单核母细胞性)白血病、红细胞白血病和巨核细胞性(或巨核母细胞性)白血病。这些白血病可以一起称为急性骨髓性(或粒细胞性或髓细胞性的)白血病(AML)。骨髓恶性肿瘤还包括骨髓增殖性病症(MPD),其包括但不限于:慢性髓细胞性(或骨髓性)白血病(CML)、慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)、原发性血小板增多症(或血小板增多)和真性红细胞增多症(PCV)。骨髓恶性肿瘤还包括:脊髓发育不良(或骨髓增生异常综合征或MDS),其可被称为难治性贫血(RA)、具有过量母细胞的难治性贫血(RAEB)以及具有过量转化中的母细胞的难治性贫血(RAEBT);以及伴有或不伴有原因不明性髓样化生的骨髓纤维化(MFS)。

[0119] 造血系统癌症还包括淋巴恶性肿瘤,其可影响淋巴结、脾脏、骨髓、外周血和/或结外位点。淋巴瘤包括B-细胞恶性肿瘤,其包括但不限于B-细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)。B-NHL可以是惰性的(或低度)、中度(或侵袭性)或高度(高侵袭性)。惰性B细胞淋巴瘤包括:滤

泡性淋巴瘤 (FL) ;小淋巴细胞性淋巴瘤 (SLL) ;边缘区淋巴瘤 (MZL) ,包括结节MZL、结外MZL、脾MZL和具有绒毛状淋巴细胞的脾MZL;淋巴浆细胞性淋巴瘤 (LPL) ;以及粘膜相关淋巴样组织 (MALT或结外边缘区) 淋巴瘤。中度B-NHL包括:涉及或不涉及白血病的套细胞淋巴瘤 (MCL)、弥漫性大细胞淋巴瘤 (DLBCL)、滤泡性大细胞(或3级或3B级) 淋巴瘤和原发性纵隔淋巴瘤 (PML)。高度B-NHL包括伯基特淋巴瘤 (BL)、伯基特样淋巴瘤、小无裂解细胞淋巴瘤 (SNCL) 和成淋巴细胞性淋巴瘤。其他B-NHL包括免疫母细胞性淋巴瘤(或免疫细胞瘤)、原发性渗出性淋巴瘤、HIV相关(或AIDS相关) 的淋巴瘤和移植后淋巴增殖性病征 (PTLD) 或淋巴瘤。B细胞恶性肿瘤还包括但不限于:慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、幼淋巴细胞性白血病 (PLL)、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症 (WM)、毛细胞白血病 (HCL)、大颗粒淋巴细胞性 (LGL) 白血病、急性淋巴性(或淋巴细胞性或成淋巴母细胞性) 白血病和卡斯尔曼氏病。NHL还可包括:T-细胞非霍奇金淋巴瘤 (T-NHL) ,其包括但不限于未另作说明 (NOS) 的T-细胞非霍奇金淋巴瘤、外周T-细胞淋巴瘤 (PTCL)、间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL)、血管免疫母细胞性淋巴样病征 (AILD)、鼻自然杀伤 (NK) 细胞/T-细胞淋巴瘤、 γ/δ 淋巴瘤、皮肤型T细胞淋巴瘤、蕈样肉芽肿和塞扎里综合征 (Sezary syndrome)。

[0120] 造血系统癌症还包括霍奇金淋巴瘤(或疾病),其包括典型霍奇金淋巴瘤,结节硬化型霍奇金淋巴瘤,混合细胞型霍奇金淋巴瘤,淋巴细胞主型 (LP) 霍奇金淋巴瘤,结节LP霍奇金淋巴瘤和淋巴细胞衰竭型霍奇金淋巴瘤。造血系统癌症还包括浆细胞疾病或癌症,诸如多发性骨髓瘤 (MM),包括郁积型MM,意义未确定(或未知或未明) 的单克隆丙种球蛋白病 (MGUS),浆细胞瘤(骨,髓外),淋巴浆细胞性淋巴瘤 (LPL),瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症,浆细胞白血病和原发性淀粉样变性病 (AL)。造血系统癌症还可包括另外造血细胞的其他癌症,包括多形核白细胞(或中性粒细胞),嗜碱性粒细胞,嗜酸性粒细胞,树突状细胞,血小板,红细胞和自然杀伤细胞。包括造血细胞的组织,在本发明中被称为“造血细胞组织”,包括骨髓;外周血;胸腺;和外周淋巴组织,诸如脾脏、淋巴结、与粘膜相关的淋巴组织(例如与肠相关淋巴组织)、扁桃体,派伊尔淋巴集结和阑尾,以及与其他粘膜相关的淋巴组织,例如支气管内衬。

[0121] 如本文所用的术语“治疗”及其衍生词包括治疗性治疗。在提到特定病况时,治疗意味着(1)改善病况或该病况的一种或多种生物临床表现;(2)干扰(a)导致或造成该病况的生物级联中的一个或多个点或(b)病况的一种或多种生物临床表现;(3)减轻与该病况有关的一种或多种症状、作用或副作用,或与该病况或其治疗有关的一种或多种症状、作用或副作用;(4)减缓病况的发展或该病况的一种或多种生物临床表现和/或(5)通过将病症的一种或多种生物学表现消除或降低到无法检测的水平达到一段时间,从而治愈所述病症或该病症的一种或多种生物学表现,而该时间段被认为是该表现的缓解状态,在缓解期内无需额外治疗。本领域技术人员将理解被认为是针对特定疾病或病状缓解的持续时间。

[0122] 还涵盖预防性治疗。技术人员将理解,“预防”不是绝对的术语。在医学中,“预防”被理解是指药物的预防性施用,以显著降低病况或其生物临床表现的可能性或严重程度,或延迟该病况或其生物临床表现的发生。例如当认为受试者处于发展癌症的高风险中时,诸如当受试者具有强烈的癌症家族史或当受试者暴露于致癌物质时,预防性治疗是适当的。

[0123] “受试者”被广泛地定义为包括任何需要治疗的患者,例如,需要癌症治疗的患者。

受试者可以包括哺乳动物。在一个实施方案中,受试者是人类患者。需要癌症治疗的受试者可以包括来自各个阶段的患者,包括新诊断、复发、难治、进行性疾病、缓解等。需要癌症治疗的受试者还可以包括已经经历干细胞移植或被认为不适合移植的患者。

[0124] 可以对受试者进行预筛选,以便选择用本文所述的组合进行治疗。在一个实施方案中,在用本文所述的组合治疗之前,测试来自受试者的样品的BCMA表达。

[0125] 在用本发明的组合治疗之前,受试者可能已经接受了至少一种先前的癌症治疗。在一个实施方案中,在用本发明的组合治疗之前,受试者已经接受了至少1种、至少2种、至少3种、至少4种、至少5种、至少6种或至少7种先前的癌症治疗。

[0126] 在另一个实施方案中,所述受试者患有新诊断的癌症,并且在用本发明的组合治疗之前已经接受了0种先前的治疗。

[0127] 本发明的组合的单独的治疗剂和包含这种治疗剂的药物组合物可以一起或分开施用。当分开施用时,这可以同时或以任何顺序依次发生(通过相同或不同的施用途径)。这样的顺序施用可以在时间上接近或在时间上疏远。将选择本发明的治疗剂或其药学上可接受的盐和其他治疗活性剂的剂量以及相对的给药时间,以便获得所需的组合治疗效果。

[0128] 本发明的治疗剂可以通过任何合适的途径施用。对于某些治疗剂,合适的途径包括口服、直肠、鼻、局部(包括颊和舌下)、阴道和肠胃外(包括皮下、肌肉、静脉内、皮内、鞘内和硬膜外)。应当理解,优选的途径可以根据例如该组合的接受者的状况和待治疗的癌症而变化。还应当理解,可以通过相同或不同的途径来施用所施用的每种药剂,并且可以将治疗剂一起配制或在单独的药物组合物中配制。

[0129] 在一个实施方案中,本发明的组合的一种或多种治疗剂静脉内施用。在另一个实施方案中,本发明组合的一种或多种治疗剂是肿瘤内施用的。在另一个实施方案中,本发明的组合的一种或多种治疗剂是口服施用的。在另一个实施方案中,本发明的组合的一种或多种治疗剂是全身性地例如静脉内施用的,并且本发明的组合的一种或多种其他治疗剂是肿瘤内施用的。在另一个实施方案中,本发明组合的所有治疗剂是全身性地例如静脉内施用的。在一个替代的实施方案中,本发明组合的所有治疗剂是肿瘤内施用的。在任何实施方案中,例如在本段中,本发明的治疗剂作为一种或多种药物组合物施用。

[0130] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的本文所述的组合。

[0131] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗原结合蛋白和IMiD的组合。

[0132] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗原结合蛋白、IMiD和抗炎化合物的组合。

[0133] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗体和IMiD的组合,其中所述抗BCMA抗体包括包含与SEQ ID NO:1所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH1;包含与SEQ ID NO:2所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH2;包含与SEQ ID NO:3所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH3;包含与SEQ

ID NO:4所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL1;包含与SEQ ID NO:5所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL2;和/或包含与SEQ ID NO:6所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL3。

[0134] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗体和IMiD的组合,其中所述抗BCMA抗体包括包含与SEQ ID NO:7所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的VH;和/或包含与SEQ ID NO:8所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的VL。

[0135] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗体和IMiD的组合,其中所述抗BCMA抗体包括包含与SEQ ID NO:9所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的HC;和/或包含与SEQ ID NO:10所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的LC。

[0136] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗体、IMiD和抗炎化合物的组合,其中所述抗BCMA抗体包括包含与SEQ ID NO:1所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH1;包含与SEQ ID NO:2所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH2;包含与SEQ ID NO:3所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH3;包含与SEQ ID NO:4所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL1;包含与SEQ ID NO:5所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL2;和/或包含与SEQ ID NO:6所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL3。

[0137] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗体、IMiD和抗炎化合物的组合,其中所述抗BCMA抗体包括抗BCMA抗体和IMiD,其中所述抗BCMA抗体包括包含与SEQ ID NO:7所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的VH;和/或包含与SEQ ID NO:8所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的VL。

[0138] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗体、IMiD和抗炎化合物的组合,其中所述抗BCMA抗体包括包含与SEQ ID NO:9所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、

97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的HC;和/或包含与SEQ ID NO:10所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的LC。

[0139] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗原结合蛋白和沙利度胺的组合。

[0140] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗原结合蛋白、沙利度胺和抗炎化合物的组合。

[0141] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗原结合蛋白和泊马度胺的组合。

[0142] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗原结合蛋白、泊马度胺和抗炎化合物的组合。

[0143] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗原结合蛋白和来那度胺的组合。

[0144] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗原结合蛋白、来那度胺和抗炎化合物的组合。

[0145] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗原结合蛋白和阿普斯特的组合。

[0146] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗原结合蛋白、阿普斯特和抗炎化合物的组合。

[0147] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗多发性骨髓瘤的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗体,沙利度胺和地塞米松的组合。在另一实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗多发性骨髓瘤的方法,其通过施用1.9mg/kg、2.5mg/kg或3.4mg/kg的抗BCMA抗体,200mg的沙利度胺,和20mg或40mg的地塞米松。

[0148] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗多发性骨髓瘤的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗体,泊马度胺和地塞米松的组合。在另一实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗多发性骨髓瘤的方法,其通过施用1.9mg/kg、2.5mg/kg或3.4mg/kg的抗BCMA抗体,4mg的泊马度胺,和20mg或40mg的地塞米松。

[0149] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗多发性骨髓瘤的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗体,来那度胺和地塞米松的组合。在另一实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗多发性骨髓瘤的方法,其通过施用1.9mg/kg、2.5mg/kg或3.4mg/kg的抗BCMA抗体,10mg或25mg来那度胺,和20mg或40mg的地塞米松。

[0150] 在一个实施方案中,本发明提供在需要的受试者中治疗多发性骨髓瘤的方法,其通过施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗体、阿普斯特和地塞米松的组合。

[0151] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗。

[0152] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症。

[0153] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症,其中所述组合包含抗BCMA抗原结合蛋白和IMiD。

[0154] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症,其中所述组合包含抗BCMA抗原结合蛋白、IMiD和抗炎化合物。

[0155] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症,其中所述组合包含抗BCMA抗体和IMiD,其中所述抗BCMA抗体包括包含与SEQ ID NO:1所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH1;包含与SEQ ID NO:2所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH2;包含与SEQ ID NO:3所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH3;包含与SEQ ID NO:4所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL1;包含与SEQ ID NO:5所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL2;和/或包含与SEQ ID NO:6所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL3。

[0156] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症,其中所述组合包含抗BCMA抗体和IMiD,其中所述抗BCMA抗体包括包含与SEQ ID NO:7所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的VH;和/或包含与SEQ ID NO:8所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的VL。

[0157] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症,其中所述组合包含抗BCMA抗体和IMiD,其中所述抗BCMA抗体包括包含与SEQ ID NO:9所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的HC;和/或包含与SEQ ID NO:10所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的LC。

[0158] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症,其中所述组合包含抗BCMA抗体、IMiD和抗炎化合物,其中所述抗BCMA抗体包括包含与SEQ ID NO:1所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH1;包含与SEQ ID NO:2所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH2;包含与SEQ ID NO:3所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRH3;包含与SEQ ID NO:4所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL1;包含与SEQ ID NO:5所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL2;和/或包含与SEQ ID NO:6所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的CDRL3。

[0159] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症,其中所述组合包含抗BCMA抗体、IMiD和抗炎化合物,其中所述抗BCMA抗体包括包含与SEQ ID NO:7所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的VH;和/或包含与SEQ ID NO:8所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序

列的VL。

[0160] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症,其中所述组合包含抗BCMA抗体、IMiD和抗炎化合物,其中所述抗BCMA抗体包括包含与SEQ ID NO:9所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的HC;和/或包含与SEQ ID NO:10所述的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列的LC。

[0161] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症,其中所述组合包含抗BCMA抗原结合蛋白和沙利度胺。

[0162] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症,其中所述组合包含抗BCMA抗原结合蛋白、沙利度胺和抗炎化合物。

[0163] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症,其中所述组合包含抗BCMA抗原结合蛋白和泊马度胺。

[0164] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症,其中所述组合包含抗BCMA抗原结合蛋白、泊马度胺和抗炎化合物。

[0165] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症,其中所述组合包含抗BCMA抗原结合蛋白和来那度胺。

[0166] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症,其中所述组合包含抗BCMA抗原结合蛋白、来那度胺和抗炎化合物。

[0167] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症,其中所述组合包含抗BCMA抗原结合蛋白和阿普斯特。

[0168] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗癌症,其中所述组合包含抗BCMA抗原结合蛋白、阿普斯特和抗炎化合物。

[0169] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗多发性骨髓瘤,其中所述组合包含抗BCMA抗体、沙利度胺和地塞米松。在另一实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗多发性骨髓瘤,其中所述组合包含1.9mg/kg、2.5mg/kg或3.4mg/kg的抗BCMA抗体;200mg的沙利度胺;和20mg或40mg地塞米松。

[0170] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗多发性骨髓瘤,其中所述组合包含抗BCMA抗体、泊马度胺和地塞米松。在另一实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗多发性骨髓瘤,其中所述组合包含1.9mg/kg、2.5mg/kg或3.4mg.kg的抗BCMA抗体;4mg的泊马度胺;和20mg或40mg地塞米松。

[0171] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗多发性骨髓瘤,其中所述组合包含抗BCMA抗体、来那度胺和地塞米松。在另一实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗多发性骨髓瘤,其中所述组合包含1.9mg/kg、2.5mg/kg或3.4mg.kg的抗BCMA抗体;10mg或25mg来那度胺;和20mg或40mg地塞米松。

[0172] 在一个实施方案中,本发明提供如本文所述的组合,其用于治疗多发性骨髓瘤,其中所述组合包含抗BCMA抗体、阿普斯特和地塞米松。

[0173] 在一个实施方案中,提供了组合在制备用于治疗癌症的药物中的用途。在另一实施方案中,提供了组合在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述组合包含抗BCMA抗

原结合蛋白和IMiD。在另一实施方案中,提供了组合在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述组合包含抗BCMA抗原结合蛋白、IMiD和抗炎化合物。

[0174] 治疗方案

[0175] 抗BCMA抗原结合蛋白、IMiD和抗炎化合物的合适的治疗方案容易由本领域技术人员确定。

[0176] 在一个示例性治疗方案中,一个剂量的抗BCMA抗原结合蛋白每3周(21天周期)施用持续至多16个周期。在另一示例性治疗方案中,一个剂量的抗BCMA抗原结合蛋白每周施用一次持续连续三周,然后是1周的休息期(28天周期),持续最多16个周期。在另一示例性治疗方案中,一个剂量的抗BCMA抗原结合蛋白在28天周期的第一天施用。

[0177] 在一个示例性实施方案中,所述IMiD为沙利度胺且该治疗方案包括每天施用单一剂量达28天,持续至少一个28天周期。在另一实施方案中,所述IMiD为沙利度胺且该治疗方案包括在28天周期的第1-28天施用200mg。

[0178] 在一个示例性实施方案中,所述IMiD为来那度胺且该治疗方案包括在28天周期的第1-21天的每一天施用单一剂量。在另一示例性实施方案中,所述IMiD为来那度胺且该治疗方案包括在28天周期的第1-21天的每一天施用25mg。在另一示例性实施方案中,所述IMiD为来那度胺且该治疗方案包括在28天周期的第1-21天的每一天施用10mg。

[0179] 在一个示例性实施方案中,所述IMiD为泊马度胺且该治疗方案包括在28天周期的第1-21天的每一天施用单一剂量。在另一示例性实施方案中,所述IMiD为泊马度胺且该治疗方案包括在28天周期的第1-21天的每一天施用4mg。

[0180] 在一个示例性实施方案中,所述抗炎化合物为地塞米松且该治疗方案包括在28天周期的第1-4、9-12和17-20天施用一个剂量的地塞米松。在另一示例性实施方案中,该抗炎化合物为地塞米松且该治疗方案包括在28天周期的第1、8、15和22天施用一个剂量的地塞米松。在另一实施方案中,所述抗炎化合物为地塞米松且该治疗方案包括在21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天施用地塞米松。

[0181] 在一个示例性治疗方案中,该治疗方案包括在28天周期的第1天施用1.9mg/kg、2.5mg/kg或3.4mg/kg的抗BCMA抗原结合蛋白;在28天周期的第1-21天施用4mg的泊马度胺;和任选地,在28天周期的第1-4、9-12和17-20天或在28天周期的第1、8、15和22天施用20mg或40mg的地塞米松。

[0182] 在另一示例性治疗方案中,该治疗方案包括在28天周期的第1天施用1.9mg/kg、2.5mg/kg或3.4mg/kg的抗BCMA抗原结合蛋白;在28天周期的第1-21天施用10mg或25mg来那度胺;和任选地,在28天周期的第1-4、9-12和17-20天或在28天周期的第1、8、15和22天施用20mg或40mg的地塞米松。

[0183] 试剂盒

[0184] 在一些方面,本发明提供用于治疗癌症的试剂盒,其包含:

[0185] (i) 抗BCMA抗原结合蛋白;

[0186] (ii) IMiD;和

[0187] (iii) 用于治疗癌症的说明书。

[0188] 在一些实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白和IMiD各自与一种或多种药学上可接受的载体单独配制为其自身的药物组合物。

- [0189] 在一些方面,本发明提供用于治疗癌症的试剂盒,其包含:
- [0190] (i) 抗BCMA抗原结合蛋白;
- [0191] (ii) IMiD;
- [0192] (iii) 抗炎化合物;和
- [0193] (iii) 用于治疗癌症的说明书。
- [0194] 在一些实施方案中,所述抗BCMA抗原结合蛋白、ImiD和抗炎化合物各自与一种或多种药学上可接受的载体单独配制为其自身的药物组合物。
- [0195] 在一些方面,本发明提供用于治疗癌症的试剂盒,其包含:
- [0196] (i) 抗BCMA抗原结合蛋白;
- [0197] (ii) 当与ImiD组合时用于治疗癌症的说明书。
- [0198] 在一些方面,本发明提供用于治疗癌症的试剂盒,其包含:
- [0199] (i) 抗BCMA抗原结合蛋白;
- [0200] (ii) 当与ImiD和抗炎化合物组合时用于治疗癌症的说明书。

实施例

- [0201] 实施例1:用抗BCMA抗体药物缀合物、来那度胺和地塞米松治疗多发性骨髓瘤。
- [0202] 在人类受试者中进行了I/II期研究,以确定在复发/难治性多发性骨髓瘤(RRMM)受试者中抗BCMA抗原结合蛋白与来那度胺和地塞米松的组合的安全性、耐受性和推荐的2期剂量(RP2D),并评估RRMM受试者中RP2D组合治疗的安全性和临床活性。
- [0203] 所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗BCMA抗体,其包括包含SEQ ID NO:1所述的氨基酸序列的CDRH1;包含SEQ ID NO:2所述的氨基酸序列的CDRH2;包含SEQ ID NO:3所述的氨基酸序列的CDRH3;包含SEQ ID NO:4所述的氨基酸序列的CDRL1;包含SEQ ID NO:5所述的氨基酸序列的CDRL2;和包含SEQ ID NO:6所述的氨基酸序列的CDRL3;且缀合至单甲基澳瑞他汀F(MMAF),如Tai等人Blood.2014年5月15日;123(20):3128-3138中所述。
- [0204] 一个治疗周期为28天。没有经历剂量限制或无法忍受的不良事件的受试者可继续用抗BCMA抗原结合蛋白治疗持续至多12个周期和用来那度胺和地塞米松治疗持续至多14个周期。
- [0205] 该研究包括两个部分:第一部分是剂量递增研究,第二部分是剂量扩展研究。
- [0206] 研究第1部分是剂量递增阶段,用于评估组合剂量水平的安全性和耐受性。它旨在鉴定与来那度胺和地塞米松组合使用的抗BCMA抗原结合蛋白的推荐的2期剂量(RP2D)剂量水平。最初受试者以2.5mg/kg抗BCMA抗原结合蛋白在28天周期的第一天;以25mg来那度胺在28天周期的第1至21天;和以40mg地塞米松在28天周期的第1、8、15和22天测试。
- [0207] 第1周期完成后,可将抗BCMA抗原结合蛋白、来那度胺和地塞米松药物的剂量调节如下:抗BCMA抗原结合蛋白可调节至1.9mg/kg或3.4mg/kg;来那度胺可调节至10mg;和/或地塞米松可调节至20mg。
- [0208] 治疗方案的总结在表1提供:
- [0209] 表1:治疗方案

	RRMM 患者	抗 BCMA 抗原结合蛋白	来那度胺	地塞米松
[0210]	剂量水平:	1.9 mg/kg, 2.5 mg/kg, 或 3.4 mg/kg	25 mg 或 10 mg	40 mg 或 20 mg
	给药方案	28 天周期的第 1 天	28 天周期的第 1 至 21 天	28 天周期的第 1、8、15 和 22 天

[0211] 在第2部分(剂量扩展)中,招募了另外的受试者且以抗BCMA抗原结合蛋白、来那度胺和地塞米松各自的RP2D进行治疗。安全性(AE、ECG、MM症状和实验室评估)、临床反应以及症状/生活质量的变化在第1周期和所有后续周期结束时进行评估。

[0212] 综上,本发明涉及以下方面:

[0213] 1. 在需要的受试者中治疗癌症的方法,包括施用治疗有效剂量的包含抗BCMA抗原结合蛋白和免疫调节性酰亚胺药物(IMiD)的组合。

[0214] 2. 项1所述的方法,其中所述组合进一步包含抗炎化合物。

[0215] 3. 项1或项2所述的方法,其中所述抗BCMA抗原结合蛋白包括包含与SEQ ID NO:1所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRH1;包含与SEQ ID NO:2所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRH2;包含与SEQ ID NO:3所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRH3;包含与SEQ ID NO:4所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRL1;包含与SEQ ID NO:5所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRL2;和包含与SEQ ID NO:6所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的CDRL3。

[0216] 4. 项1至3任一项所述的方法,其中所述抗BCMA抗原结合蛋白为以下抗体,该抗体包括包含与SEQ ID NO:7所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的重链可变区(VH);和包含与SEQ ID NO:8所述的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变区(VL)。

[0217] 5. 项2至4任一项所述的方法,其中所述抗炎化合物为地塞米松。

[0218] 6. 项1至项5任一项所述的方法,其中所述IMiD为沙利度胺类似物。

[0219] 7. 项1至5任一项所述的方法,其中所述IMiD为泊马度胺。

[0220] 8. 项1至5任一项所述的方法,其中所述IMiD为来那度胺。

[0221] 9. 项1至8任一项所述的方法,其中所述抗BCMA抗原结合蛋白为包含与细胞毒素缀合的抗体的免疫缀合物。

[0222] 10. 项9所述的方法,其中所述细胞毒素选自MMAE或MMAF。

[0223] 11. 项1至10任一项所述的方法,其中所述癌症选自多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性白血病和非霍奇金淋巴瘤。

[0224] 12. 项1至项11任一项所述的方法,其中在28天周期的第1天施用1.9mg/kg、2.5mg/kg或3.4mg/kg的抗BCMA抗原结合蛋白。

[0225] 13. 项1至项12任一项所述的方法,其中所述IMiD为泊马度胺且其中在28天周期的第1-21天施用4mg泊马度胺。

[0226] 14. 项1至项12任一项所述的方法,其中所述IMiD为来那度胺且其中在28天周期的第1-21天施用10mg或25mg来那度胺。

[0227] 15. 项2至项14任一项所述的方法,其中所述抗炎化合物为地塞米松且其中在28天周期的第1-4、9-12和17-20天或在28天周期的第1、8、15和22天施用20mg或40mg的地塞米松。

[0228] 16. 用于治疗癌症的组合,其中所述组合包含抗BCMA抗原结合蛋白、IMiD,和任选地,抗炎化合物。

[0229] 17. 组合在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述组合包含抗BCMA抗原结合蛋白、IMiD,和任选地,抗炎化合物。

[0230] 18. 用于治疗癌症的试剂盒,其包含:

[0231] (i) 抗BCMA抗原结合蛋白;

[0232] (ii) 当与IMiD和任选地抗炎化合物组合时用于治疗癌症的说明书。

[0233] 19. 在需要的人中治疗癌症的方法,包括施用抗BCMA抗体药物缀合物和沙利度胺类似物。

[0234] 20. 项20所述的方法,进一步包括施用抗炎化合物。

[0235] 序列表

[0236] SEQ. ID. NO. 1:CDRH1

[0237] NYWMH

[0238] SEQ. ID. NO. 2:CDRH2

[0239] ATYRGHSDTYYNQKFKG

[0240] SEQ. ID. NO. 3:CDRH3

[0241] GAIYDGYDVLN

[0242] SEQ. ID. NO. 4:CDRL1

[0243] SASQDISNYLN

[0244] SEQ. ID. NO. 5:CDRL2

[0245] YTSNLHS

[0246] SEQ. ID. NO. 6:CDRL3

[0247] QQYRKLPWT SEQ. ID. NO. 7:重链可变区

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSCKASGGTFSNYWMHWVRQAPGQGLEWMGATY

[0248] RGHSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGAIYDGYD

VLDNWGQGLVTVSS

[0249] SED. ID. NO. 8:轻链可变区

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSLNHS

[0250]

GVPSRFSGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYCQQYRKLPWTFGQGTKLEIKR

[0251] SEQ. ID. NO. 9:重链区

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYWMHWVRQAPGQGLEWMGATY
RGHSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAIYDGYD
VLDNWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD
[0252] KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNAKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK
[0253] SEQ. ID. NO. 10: 轻链区
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSLHS
GVPSRFSGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYCQQYRKLPWTFGQGTKLEIKRTVAA
[0254] PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC