



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202233235 A

(43)公開日：中華民國 111 (2022) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：110140853

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 11 月 02 日

(51)Int. Cl.：

*A61K39/395 (2006.01)**C07K16/28 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2020/11/03

美國

63/109,305

2021/08/31

美國

63/239,108

(71)申請人：美商賽諾菲 安萬特美國有限責任公司 (美國) SANOFI-AVENTIS U.S. LLC (US)
美國(72)發明人：瑟米昂德 多蘿西 SEMIOND, DOROTHEE (FR)；蔡 懷足 THAI, HOAI-THU
(FR)；范德維爾德 海爾吉 VAN DE VELDE, HELGI (BE)；維拉特 福萊特 克
里斯汀 VEYRAT-FOLLET, CHRISTINE (FR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：7 共 86 頁

(54)名稱

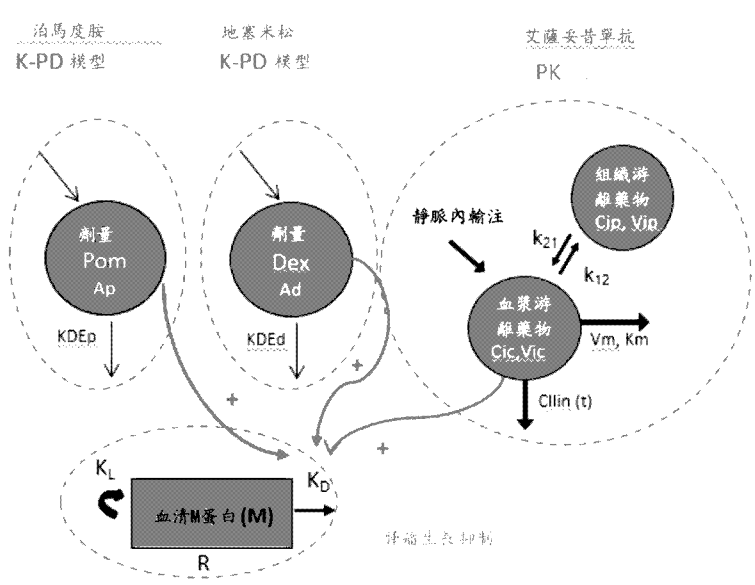
艾薩妥昔單抗用於治療多發性骨髓瘤的用途

(57)摘要

本公開文本提供了用於治療多發性骨髓瘤的方法，所述方法包括在第一個 28 天週期的第 1、8、15 和 22 天以 10 mg/kg 的劑量向所述個體投予艾薩妥昔單抗；在 28 天週期的第 1 和 15 天以 10 mg/kg 的劑量投予所述艾薩妥昔單抗，例如持續至少 11 個週期，或者例如直到所述個體實現或被確定實現對治療的至少很好的部分反應（VGPR）；以及在一個或多個另外的 28 天週期中每 28 天一次以 10 mg/kg 的劑量投予所述艾薩妥昔單抗。

The present disclosure provides methods for treating multiple myeloma that comprise administering isatuximab to the individual at a dose of 10 mg/kg on Days 1, 8, 15, and 22 of a first 28-day cycle; administering the isatuximab at a dose of 10 mg/kg on Days 1 and 15 of a 28-day cycle, e.g., for at least 11 cycles, or e.g., until the individual achieves or is determined to achieve at least Very Good Partial Response (VGPR) to treatment; and administering the isatuximab at a dose of 10 mg/kg once every 28 days of one or more additional 28-day cycles.

指定代表圖：



【圖1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

艾薩妥昔單抗用於治療多發性骨髓瘤的用途

【英文發明名稱】

USE OF ISATUXIMAB FOR THE TREATMENT OF MULTIPLE
MYELOMA

【中文】

本公開文本提供了用於治療多發性骨髓瘤的方法，所述方法包括在第一個28天週期的第1、8、15和22天以10 mg/kg的劑量向所述個體投予艾薩妥昔單抗；在28天週期的第1和15天以10 mg/kg的劑量投予所述艾薩妥昔單抗，例如持續至少11個週期，或者例如直到所述個體實現或被確定實現對治療的至少很好的部分反應（VGPR）；以及在一個或多個另外的28天週期中每28天一次以10 mg/kg的劑量投予所述艾薩妥昔單抗。

【英文】

The present disclosure provides methods for treating multiple myeloma that comprise administering isatuximab to the individual at a dose of 10 mg/kg on Days 1, 8, 15, and 22 of a first 28-day cycle; administering the isatuximab at a dose of 10 mg/kg on Days 1 and 15 of a 28-day cycle, e.g., for at least 11 cycles, or e.g., until the individual achieves or is determined to achieve at least Very Good Partial Response (VGPR) to treatment; and administering the isatuximab at a dose of 10 mg/kg once every 28 days of one or more additional 28-day cycles.

【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

艾薩妥昔單抗用於治療多發性骨髓瘤的用途

【英文發明名稱】

USE OF ISATUXIMAB FOR THE TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA

【技術領域】

【0001】 本公開文本涉及通過投予抗CD38抗體，例如艾薩妥昔單抗來治療多發性骨髓瘤的方法。

【先前技術】

【0002】 多發性骨髓瘤（MM）是一種惡性漿細胞疾病，其特徵在於骨髓（BM）中漿細胞的株系增殖和過量的單株免疫球蛋白（通常為IgG或IgA型或游離尿輕鏈，即副蛋白、M蛋白或M組分）的產生。患有MM的患者可經歷骨痛、骨裂、疲勞、貧血、感染、高鈣血症和腎臟問題（Rollig等人 (2015) *Lancet*. 385(9983):2197-208）。CD38的表現在MM中尤其顯著，因為> 98%的患者對此蛋白呈陽性（Goldmacher等人 (1994) *Blood*. 84(9):3017-25；Lin等人 (2004) *Am J Clin Pathol*. 121(4):482-8）。CD38在惡性株系MM細胞上的強而一致的表現與正常細胞上的限制性表現模式形成對比，這表明此抗原可用於腫瘤細胞的特異性靶向。

【0003】 一般而言，MM患者將在其一生中接受包括如下的此類藥劑（單獨或組合）的治療方案：諸如蛋白酶體抑制劑（例如硼替佐米、伊沙佐米和卡非佐米）和免疫調節劑或“IMiDs®”（例如，來那度胺、泊馬度胺和沙利度胺）、單株抗體（例如艾洛珠單抗）、組蛋白脫乙酰化酶

(HDAC) 抑制劑 (例如帕比司他)。

【0004】 由於潛在的靶標介導的藥物處置和腫瘤負荷，確定抗體的適當投予時間表變得複雜。必須憑經驗確定給定抗體的藥動學。對於每種基於抗體的療法，必須分別評估患者是否以及何時應該以更長的時間間隔 (例如，每月與每隔一週) 接受抗體投予，同時保持患者益處。

【0005】 本文中引用的所有參考文獻 (包括專利申請、專利公開案和UniProtKB/Swiss-Prot登錄號) 都通過引用以其整體併入本文，如同每個單獨的參考文獻被明確地且單獨地指示通過引用併入。

【發明內容】

【0006】 在一些實施例中，提供了一種治療患有多發性骨髓瘤的人個體的方法，所述方法包括：在第一個28天週期的第1、8、15和22天以10 mg/kg的劑量向所述個體投予艾薩妥昔單抗；在28天週期的第1和15天以10 mg/kg的劑量投予所述艾薩妥昔單抗，持續至少11個週期；以及在所述至少11個週期後在一個或多個另外的28天週期中每28天一次以10 mg/kg的劑量投予所述艾薩妥昔單抗。在一些實施例中，提供了一種治療患有多發性骨髓瘤的人個體的方法，所述方法包括：在第一個一月週期以10 mg/kg的每週劑量向所述個體投予艾薩妥昔單抗；在所述第一個一月週期後在一月週期單抗，持續中每兩週一次以10 mg/kg的劑量投予所述艾薩妥昔單抗，持續至少11個週期；以及在所述至少11個週期後以10 mg/kg的每月劑量投予所述艾薩妥昔單抗，持續一個或多個另外的一月週期。

【0007】 在一些實施例中，提供了一種治療患有多發性骨髓瘤的人個體的方法，所述方法包括：在第一個28天週期的第1、8、15和22天以10 mg/kg的劑量向所述個體投予艾薩妥昔單抗；在所述第一個28天週期後

在一個或多個28天週期的第1和15天以10 mg/kg的劑量投予所述艾薩妥昔單抗，直到所述個體實現至少很好的部分反應（VGPR）的反應；以及在所述個體實現所述至少VGPR的反應後，在一個或多個另外的28天週期中每28天一次以10 mg/kg的劑量投予所述艾薩妥昔單抗。在一些實施例中，提供了一種治療患有多發性骨髓瘤的人個體的方法，所述方法包括：在第一個一月週期以10 mg/kg的每週劑量向所述個體投予抗CD38抗體；在所述第一個一月週期後，在一個或多個一月週期中每兩週一次以10 mg/kg的劑量投予所述抗CD38抗體，直到所述個體實現至少很好的部分反應（VGPR）的反應；以及在所述個體實現所述至少VGPR的反應後每月一次以10 mg/kg的劑量投予所述抗CD38抗體，持續一個或多個另外的一月週期。

【0008】 在一些實施例中，提供了一種治療患有多發性骨髓瘤的人個體的方法，所述方法包括：在第一個28天週期的第1、8、15和22天以10 mg/kg的劑量向所述個體投予所述艾薩妥昔單抗；在所述第一個28天週期後在一個或多個28天週期的第1和15天以10 mg/kg的劑量投予所述艾薩妥昔單抗；在所述第一個28天週期後在一個或多個28天週期期間的一個或多個時間點測量所述個體對所述治療的反應，並且選擇具有至少很好的部分反應（VGPR）的個體；以及在一個或多個另外的28天週期中每28天一次以10 mg/kg的劑量向所述選擇的個體投予所述艾薩妥昔單抗。在一些實施例中，提供了一種治療患有多發性骨髓瘤的人個體的方法，所述方法包括：在第一個一月週期以10 mg/kg的每週劑量向所述個體投予抗CD38抗體；在所述第一個一月週期後在一個或多個一月週期中每兩週一次以10 mg/kg的劑量投予所述抗CD38抗體；在所述第一個一月週期後在一個或

多個一月週期期間的一個或多個時間點測量所述個體對所述治療的反應，並且選擇具有至少很好的部分反應（VGPR）的個體；以及每月一次以10 mg/kg的劑量向所述選擇的個體投予所述抗CD38抗體，持續一個或多個另外的一月週期。

【0009】 在一些實施例中，提供了一種治療患有多發性骨髓瘤的人個體的方法，所述方法包括：在投予艾薩妥昔單抗前的第一時間點測量所述個體的血清和尿M蛋白；在第一個28天週期的第1、8、15和22天以10 mg/kg的劑量向所述個體投予所述艾薩妥昔單抗；在所述第一個28天週期後在一個或多個28天週期的第1和15天以10 mg/kg的劑量投予所述艾薩妥昔單抗；在所述第一個28天週期後在至少一個或多個28天週期期間的第二時間點測量所述個體的血清和/或尿M蛋白，並且如果 (a) 如與所述第一時間點的所述個體的血清M蛋白水準相比，所述第二時間點的所述個體的血清M蛋白水準降低至少90%並且 (b) 所述第二時間點的所述個體的尿M蛋白水準小於100 mg/24小時，則在一個或多個另外的28天週期中每28天一次以10 mg/kg的劑量投予所述艾薩妥昔單抗。在一些實施例中，提供了一種治療患有多發性骨髓瘤的人個體的方法，所述方法包括：在投予抗CD38抗體前的第一時間點測量所述個體的血清和尿M蛋白；在第一個一月週期以10 mg/kg的每週劑量向所述個體投予所述抗CD38抗體；在所述第一個一月週期後在一個或多個一月週期中每兩週一次以10 mg/kg的劑量投予所述抗CD38抗體；在所述第一個一月週期後在至少一個或多個一月週期期間的第二時間點測量所述個體的血清和/或尿M蛋白，並且如果 (a) 如與所述第一時間點的所述個體的血清M蛋白水準相比，所述第二時間點的所述個體的血清M蛋白水準降低至少90%並且 (b) 所述第二時間點的所

述個體的尿M蛋白水準小於100 mg/24小時，則以10 mg/kg的每月劑量投予所述抗CD38抗體，持續一個或多個另外的一月週期。

【0010】 在一些實施例中，提供了一種治療患有多發性骨髓瘤的個體的方法，所述方法包括：在投予艾薩妥昔單抗前測量所述個體的血清和/或尿M蛋白水準；在第一個28天週期的第1、8、15和22天以10 mg/kg的劑量向所述個體投予所述艾薩妥昔單抗；在所述第一個28天週期後在一個或多個28天週期的第1和15天以10 mg/kg的劑量投予所述艾薩妥昔單抗，直到 (a) 如與投予艾薩妥昔單抗前的血清M蛋白水準相比，所述個體的血清M蛋白水準降低至少90%並且 (b) 所述個體的尿M蛋白水準小於100 mg/24小時；以及在 (a) 確定如與所述第一時間點的所述個體的血清M蛋白水準相比，所述個體的血清M蛋白水準降低至少90%並且 (b) 確定所述個體的尿M蛋白水準小於100 mg/24小時後，在一個或多個另外的28天週期中每28天一次以10 mg/kg的劑量投予所述艾薩妥昔單抗。在一些實施例中，在每個28天週期的第1天以10 mg/kg的劑量投予所述抗艾薩妥昔單抗之前，將 (a) 個體的血清M蛋白水準的降低和 (b) 小於100 mg/24小時的所述個體的尿M蛋白水準維持至少約6、7、8、8、9、10、11或12個月中的任一者。在一些實施例中，提供了一種治療患有多發性骨髓瘤的人個體的方法，所述方法包括：在投予抗CD38抗體前測量所述個體的血清和/或尿M蛋白水準；在第一個一月週期以10 mg/kg的每週劑量向所述個體投予所述抗CD38抗體；在所述第一個一月週期後在一個或多個一月週期中每兩週一次以10 mg/kg的劑量投予所述艾薩妥昔單抗，直到 (a) 如與投予所述抗CD38抗體前的所述血清M蛋白水準相比，所述個體的血清M蛋白水準降低至少90%並且 (b) 所述個體的尿M蛋白水準小於100 mg/24小時；並

且在 (a) 確定如與所述第一時間點的所述個體的血清M蛋白水準相比，所述個體的血清M蛋白水準降低至少90%並且 (b) 確定所述個體的血清M蛋白水準小於100 mg/24小時後，每月一次以10 mg/kg的劑量投予所述抗CD38抗體，持續一個或多個另外的一月週期。在一些實施例中，在每月一次以10 mg/kg的劑量投予所述艾薩妥昔單抗持續一個或多個另外的一月週期前，將 (a) 所述個體的血清M蛋白水準的降低和 (b) 小於100 mg/24小時的所述個體的血清M蛋白水準維持至少約6、7、8、8、9、10、11或12個月中的任一者。

【0011】 在一些實施例中，所述個體對治療的反應是通過評估所述個體的血液和/或尿液中的M蛋白水準來測量的。在一些實施例中，所述個體的血液和/或尿液中的M蛋白水準是經由免疫固定和/或電泳評估的。在一些實施例中，在一個或多個28天週期中每28天一次或每月一次投予所述艾薩妥昔單抗前，所述至少VGPR的反應維持至少約6個月。在一些實施例中，在一個或多個28天週期中每28天一次或每月一次投予所述艾薩妥昔單抗之前，所述至少VGPR的反應維持至少約12個月。在一些實施例中，在一個或多個28天週期中每28天一次，或在一個或多個一月週期中每兩週一次投予所述艾薩妥昔單抗前，在一個或多個28天週期的第1和15天或在一個或多個一月週期中每兩週一次，以10 mg/kg的劑量投予所述艾薩妥昔單抗，持續至少11個週期。在一些實施例中，在一個或多個28天週期中每28天一次，或在一個或多個一月週期中每兩週一次投予所述艾薩妥昔單抗前，在一個或多個28天週期的第1和15天或在一個或多個一月週期中每兩週一次，以10 mg/kg的劑量投予所述艾薩妥昔單抗，持續至少23個週期。在一些實施例中，所述治療延長所述個體的無進展存活

(PFS)。

【0012】 在一些實施例中，所述抗CD38抗體包含 (a) 重鏈可變結構域 (VH)，所述重鏈可變結構域包含：含有胺基酸序列DYWMQ (SEQ ID NO: 1) 的CDR-H1、含有胺基酸序列TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2) 的CDR-H2和含有胺基酸序列GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3) 的CDR-H3，以及 (b) 輕鏈可變結構域 (VL)，所述輕鏈可變結構域包含：含有胺基酸序列KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4) 的CDR-L1、含有胺基酸序列SASYRYI (SEQ ID NO: 5) 的CDR-L2和含有胺基酸序列QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6) 的CDR-L3。在一些實施例中，所述抗CD38抗體包含含有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的重鏈可變區 (VH) 和含有SEQ ID NO: 8或SEQ ID NO: 9的胺基酸序列的輕鏈可變區 (VL)。在一些實施例中，所述抗CD38抗體是艾薩妥昔單抗。

【圖式簡單說明】

【0013】 本專利或申請文件含有至少一幅以彩色繪製的附圖。在請求並支付必要的費用後，官方將會提供帶有彩色附圖的本專利或專利申請公開案的副本。

【0014】 圖1提供了綜合藥物疾病模型的示意圖，所述模型整合了泊馬度胺 (Pom)、地塞米松 (Dex) 的動力學-藥效學模型 (K-PD) 和艾薩妥昔單抗的藥動學 (PK) 模型、腫瘤生長抑制和無進展存活 (PFS)。

【0015】 圖2示出了在6名說明性患者 (其中3名具有觀察事件並且3名具有截尾事件) 的血清M蛋白時程和PFS概率的單獨擬合。在Isa-Pd組的患者位於中間和左側；在Pd組的患者位於右側。藍點表示血清M蛋白觀

察結果並且紅點表示BLQ觀察結果。綠色曲線表示使用聯合模型的縱向預測。分隔號示出了患者的狀態（實線：發生的進展事件，虛線：截尾的）。紅色實線曲線表示通過聯合模型預測的PFS概率。黑色曲線表示血清M蛋白動力學的當前斜率的預測值。BLQ，低於定量限；Isa，艾薩妥昔單抗；MP，M蛋白；Pd，泊馬度胺和地塞米松；PFS，無進展存活。

【0016】圖3示出了最終聯合模型的PFS和縱向部分的視覺預測檢查。陰影區域和虛線表示類比資料（ $n = 1000$ ）的90%預測區間以及第5、第50和第95百分位數的預測中值。實線表示觀察到的縱向資料或觀察到的Kaplan-Meier估計值的第5、第50和第95百分位數（其中其第90信賴區間為黑色細虛線）。CI，信賴區間；I，艾薩妥昔單抗；KM，Kaplan Meier；M-P，M蛋白；Pd，泊馬度胺和地塞米松；PFS，無進展存活；PI，預測區間。

【0017】圖4示出了協變數效應對血清M蛋白動力學和未進展的PFS概率的影響；總血清M蛋白群體（ $n = 256$ ）。ALBN，白蛋白；B2MG， $\beta 2$ -微球蛋白；Ig，免疫球蛋白；PFS，無進展存活。

【0018】圖5A-圖5G提供了最佳聯合血清M蛋白和PFS模型的模型評價。（ALBN，白蛋白；B2MG， $\beta 2$ -微球蛋白；PFS，無進展存活；IG，免疫球蛋白；I，艾薩妥昔單抗；LOQ，定量限；M-Prot，M蛋白；PCYTOMA，漿細胞瘤的存在；Pd，泊馬度胺/地塞米松；PFS，無進展存活；VPC，視覺預測檢查）。圖5A提供了血清M蛋白的觀察結果與單獨預測結果的關係。圖5B提供了個體加權殘差（IWRES）與時間（天）的關係或與血清M蛋白的單獨預測結果（g/L）的關係。圖5C提供了縱向部分的預測校正（PC）VPC，按組分層。圖5D示出了預測的個體PFS概

率。圖5E示出了Cox-Snell殘差。圖5F示出了按協變數分層的偏差殘差。圖5G示出了事件發生時間（TTE）資料隨時間變化的去趨勢預測分佈（pd），並且按組分層。

【0019】圖6示出了相比於標準方案（n = 60）與其他方案（n = 44），使用新型假設投予方案的沒有早期進展風險的患者的特徵。ALBN，白蛋白；B2MG， β 2-微球蛋白；BMPC，骨髓漿細胞；GFR，腎小球濾過率；W24，第24週。

【0020】圖7示出了使用聯合模型對PFS HR的後驗預測檢查。綠色區域：95%預測區間，黑色條：預測的中值HR，紅色條：觀察到的HR。PFS，無進展存活；HR，危險比。

【實施方式】

相關申請的交叉引用

【0021】本申請要求於2020年11月3日提交的美國臨時申請號63/109,305和2021年8月31日提交的美國臨時申請號63/239,108的優先權，將其各自的內容通過引用以其整體併入本文。

ASCII文字檔序列表的提交

【0022】將以下提交的ASCII文字檔的內容通過引用以其整體併入本文：電腦可讀形式（CRF）的序列表（檔案名：183952033541SEQLIST.TXT，記錄日期：2021年11月1日，大小：10,277位元組）。

定義

【0023】除非內容另外明確規定，否則如在本說明書和所附申請專利範圍中所用的，單數形式“一種/一個（a）”、“一種/一個（an）”和“所

述”包括複數指示物。因此，例如，提及“一種分子”任選地包括兩種或更多種此類分子的組合，等等。

【0024】“持續反應”是指在停止治療之後對預防或延遲疾病（例如，多發性骨髓瘤）進展和/或改善一種或多種反應標準的持續作用。例如，對針對多發性骨髓瘤的治療的反應可以根據以下文獻中的標準進行測量：Kumar 等人（2016）“International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma.” *Lancet Oncol.* 17(8): e328-e346) 和 Durie 等人（2006）“International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 20: 1467-1473。（還參見下**表A**）。在一些實施例中，所述持續反應具有與治療持續時間至少相同的持續時間，治療持續時間的至少1.5X、2.0X、2.5X或3.0X的長度。

表A 標準國際骨髓瘤工作組（IMWG）反應標準

反應	IMWG標準
完全反應（CR）	• 血清和尿上的陰性免疫固定和 • 任何軟組織漿細胞瘤消失，以及 • 骨髓抽吸物中< 5%漿細胞。 需要兩次連續評估。在進行射線照相研究時沒有疾病進展或新骨骼病變的已知證據
嚴格的完全反應（sCR）	上述定義的CR加上： • 正常的游離輕鏈比率（0.26至1.65）和 • 通過免疫組織化學確定在骨髓中不存在殖株細胞（在計數≥ 100個漿細胞之後，對於κ和λ患者κ/λ比率分別為≤ 4：1或≥ 1：2）。 需要對實驗室參數進行兩次連續評估。在進行射線照相研究時沒有疾病進展或新骨骼病變的已知證據
很好的部分反應（VGPR）	• 通過免疫固定而非電泳可檢測到血清和尿M蛋白，或者 • 血清M蛋白≥ 90%降低加上尿M蛋白水準< 100 mg/24 h。 • 與軟組織漿細胞瘤中的基線相比，最大垂直直徑積之和（SPD）降低≥ 90%。

	需要兩次連續評估。在進行射線照相研究時沒有疾病進展或新骨骼病變的已知證據。
部分反應 (PR)	• 血清M蛋白降低$\geq 50\%$並且24小時中尿M蛋白降低$\geq 90\%$或降低至$< 200\text{ mg/24 h}$ • 除上述標準外，如果在基線時存在的話，還要求軟組織漿細胞瘤的大小（最大垂直直徑積之和或“SPD”）降低$\geq 50\%$ 需要兩次連續評估。在進行射線照相研究時沒有疾病進展或新骨骼病變的已知證據。
最小反應 (MR)	血清M蛋白降低 $\geq 25\%$ 但是 $\leq 49\%$ ，並且24 h中尿M蛋白降低50%至89%，但仍超過200 mg/24 h。 除上述標準外，如果在基線時存在的話，還要求軟組織漿細胞瘤的大小（SPD）降低 $\geq 50\%$ 。 需要兩次連續評估。在進行射線照相研究時沒有疾病進展或新骨骼病變的已知證據。
疾病穩定 (SD)	• 不滿足CR、VGPR、PR、MR或疾病進展的標準。 在進行射線照相研究時沒有疾病進展或新骨骼病變的已知證據。
疾病進展 (PD)	以下標準中的任1個或多個： 以下標準中的任1個從最低確認值增加 $\geq 25\%$ ： • 血清M蛋白（絕對增加必須$\geq 0.5\text{ g/dL}$）。 • 如果最低M組分為$\geq 5\text{ g/dL}$，則血清M蛋白增加$\geq 1\text{ g/dL}$。 • 尿M組分（絕對增加必須$\geq 200\text{ mg/24 h}$）。 出現一個或多個新病變，> 1個病變的SPD從最低點增加 $\geq 50\%$ ，或者在短軸上> 1 cm的先前病變的最長直徑增加 $\geq 50\%$ 。 關於M蛋白的PD需要連續兩次評估。

‡SPD，所測量病變的最大垂直直徑積之和

【0025】 術語“藥物配製品”是指如下製劑，其呈允許活性成分的生物活性有效的形式，並且不含對所述配製品所投予的受試者具有不可接受的毒性的另外的組分。此類配製品是無菌的。“醫藥上可接受的”賦形劑（媒劑、添加劑）是可以合理地投予受試哺乳動物以提供有效劑量的所採用活性成分的賦形劑。

【0026】 如本文所用，術語“治療”是指設計用於在臨床病理的進程

期間改變所治療疾病或細胞（例如，癌細胞）的自然進程的臨床干預。期望的治療效果包括降低疾病進展速率、改善或緩和疾病狀態以及緩解或者預後改善。例如，如果減輕或消除與癌症相關的一種或多種症狀，包括但不限於減少癌細胞的增殖（或破壞癌細胞）、減少由疾病引起的症狀、提高患疾病的患者的生活品質、減少治療疾病所需的其他藥物的劑量和/或延長個體的存活期，則成功“治療”個體。

【0027】 如本文所用，“延遲疾病的進展”意指推遲、阻礙、減慢、延緩、穩定和/或延期疾病（諸如癌症）的發展。此延遲可以具有不同的時間長度，這取決於病史和/或所治療的個體。正如熟習此項技術者所清楚的，足夠或顯著的延遲實際上可以涵蓋預防，因為個體未患上疾病。例如，可以延遲晚期癌症，諸如轉移的發展。

【0028】 “有效量”至少是實現對特定障礙的可測量改善或預防所需的最小量。本文的有效量可以根據諸如以下等因素而變化：個體/患者的疾病狀態、年齡、性別和體重，以及抗體在個體中引發希望的反應的能力。有效量也是治療有益效果超過治療的任何毒性或有害影響的量。對於預防性用途，有益或所需的結果包括諸如以下的結果：消除或降低疾病的風險、減輕疾病的嚴重程度或延遲疾病的發作，所述疾病包括所述疾病的生化、組織學和/或行為症狀、其併發症和在所述疾病發展期間呈現出的中間病理表型。對於治療性用途，有益或所需的結果包括諸如以下的臨床結果：減少由疾病引起的一種或多種症狀、提高患疾病的患者的生活品質、減少治療疾病所需的其他藥物的劑量、諸如經由靶向增強另一種藥物的作用、延遲疾病的進展和/或延長存活期。在癌症或腫瘤的情況下，有效量的藥物可以具有在以下方面上的作用：減少癌細胞的數量；減小腫瘤

大小；抑制（即，在一定程度上減慢或期望地停止）癌細胞浸潤到外周器官中；抑制（即，在一定程度上減慢並且期望地停止）腫瘤轉移；在一定程度上抑制腫瘤生長；和/或在一定程度上緩解與障礙相關的一種或多種症狀。有效量可以以一次或多次投予來投予。出於本發明的目的，藥物、化合物或醫藥組合物的有效量是足以直接或間接地完成預防性或治療性治療的量。正如在臨床情況下所理解的，藥物、化合物或醫藥組合物的有效量可以與或不與另一種藥物、化合物或醫藥組合物結合來實現。因此，可以在投予一種或多種治療劑的情況下考慮“有效量”，並且如果期望的結果可以或者是與一種或多種其他藥劑結合來實現，則可以考慮以有效量給予單一藥劑。

【0029】 如本文所用，術語“與.....結合”是指除了一種治療方式之外還投予另一種治療方式。因此，“與.....結合”是指在向個體投予一種治療方式之前、期間或之後投予另一種治療方式。

【0030】 用於治療目的的“受試者”或“個體”是指分類為哺乳動物的任何動物，包括人、家畜和農場動物，以及動物園動物、運動動物或寵物動物，如狗、馬、貓、牛等。較佳地，哺乳動物是人。

【0031】 術語“抗體”在本文中以最廣泛的意義使用並且具體地涵蓋單株抗體（包括全長單株抗體）、多株抗體、多特異性抗體（例如，雙特異性抗體）以及抗體片段，只要它們展現出所需的生物活性即可。

【0032】 通常將人輕鏈分類為 κ 和 λ 輕鏈，並且通常將人重鏈分類為 μ 、 δ 、 γ 、 α 或 ϵ ，並且將抗體的同種型分別定義為IgM、IgD、IgG、IgA和IgE。IgG具有幾個亞類，包括但不限於IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。IgM具有多個亞類，包括但不限於IgM1和IgM2。將IgA類似地細分為多

個亞類，包括但不限於IgA1和IgA2。在全長輕鏈和重鏈內，可變結構域和恒定結構域通常通過約12個或更多個胺基酸的“J”區接合，並且重鏈還包括約10個或更多個胺基酸的“D”區。參見例如，**Fundamental Immunology**（Paul, W.編輯, Raven Press, 第2版, 1989），出於所有目的將其通過引用以其整體併入。每個輕鏈/重鏈對的可變區通常形成抗原結合位點。抗體的可變結構域通常展現出通過三個高變區（也稱為互補決定區或CDR）接合的相對保守的框架區（FR）的相同總體結構。來自每一對的兩條鏈的CDR通常通過框架區對齊，這可以使得能夠與特異性表位結合。從胺基末端到羧基末端，輕鏈和重鏈可變結構域兩者通常均依序包含結構域FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。

【0033】 術語“CDR組”是指存在於能夠結合抗原的單一可變區中的一組三個CDR。這些CDR的確切邊界已根據不同系統以不同方式加以定義。由Kabat所述的系統（Kabat等人，**Sequences of Proteins of Immunological Interest**（National Institutes of Health, 馬里蘭州貝塞斯達（1987）和（1991））不僅提供適用於抗體的任何可變區的明確殘基編號系統，還提供定義三個CDR的準確殘基邊界。這些CDR可以被稱為Kabat CDR。

【0034】 如本文所用的術語“Fc”是指非抗原結合片段的序列，所述片段可得自抗體的消化或通過其他手段產生，呈單體形式或多聚體形式，並且可以含有鉸鏈區。天然Fc的原始免疫球蛋白來源較佳地是人來源的，並且可以是任何免疫球蛋白。Fc分子由單體多肽組成，所述單體多肽可以通過共價（即，二硫鍵）和非共價締合連接成二聚或多聚形式。根據類別（例如，IgG、IgA和IgE）或亞類（例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgA1、

IgGA2和IgG4)，天然Fc分子的單體亞基之間分子間二硫鍵的數量範圍為1至4。Fc的一個例子是由IgG的木瓜蛋白酶消化產生的二硫鍵鍵合的二聚體。如本文所用的術語“天然Fc”是單體、二聚和多聚形式通用的。

【0035】如本文所有，術語“總體反應率”或“ORR”是指具有嚴格完全反應（sCR）、完全反應（CR）、很好的部分反應（VGPR）和部分反應（PR）的個體/患者的比例，如使用以下文獻中描述的IMWG反應標準通過IRC評估的：Kumar等人（2016）“International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma.” *Lancet Oncol.* 17(8): e328-e346和Durie等人（2006）“International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 20: 1467-1473。還參見本文表A。

概述

【0036】本文提供了用於治療個體的多發性骨髓瘤或延遲其進展的方法，所述個體已經接受過針對多發性骨髓瘤的一種、兩種、三種或多於三種先前療法。所述方法包括向所述個體投予有效量的抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）、卡非佐米和地塞米松。在一些實施例中，所述治療延長所述個體的無進展存活（PFS）和/或總存活期（OS）。在一些實施例中，與未接受治療的個體相比，所述治療延長了所述個體的無進展存活（PFS）和/或總存活期（OS）。在一些實施例中，與接受採用卡非佐米和地塞米松但不採用所述抗CD38抗體（例如艾薩妥昔單抗）的治療的個體相比，所述治療延長了所述個體的無進展存活（PFS）和/或總存活期（OS）。在一些實施例中，所述個體在治療後對於微小殘留病（MRD）呈陰性（例如，在 10^{-4} 或更小、 10^{-5} 或更小或 10^{-6} 或更小的閾值下）。

【0038】 在一些實施例中，所述抗CD38抗體是艾薩妥昔單抗（CAS登記號：1461640-62-9）。艾薩妥昔單抗（也稱為hu38SB19和SAR650984）是在WO 2008/047242和美國專利號8,153,765中所述的抗CD38抗體，將所述兩個申請的內容通過引用以其整體併入本文。

【0039】 艾薩妥昔單抗的重鏈包含以下胺基酸序列：

QVQLVQSGAE VAKPGTSVKL SCKASGYTFT DYWMQWVKQR PGQGLEWIGT IYPGDGDTGY
AQKFQ GKATL TADKSSKTVY MHLSSLASED SAVYYCARGD YYGSNSLDYW GQGTSVTVSS
ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
STYRVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 10)

並且艾薩妥昔單抗的輕鏈包含以下胺基酸序列：

DIVMTQSHLS MSTSLGDPVS ITCKASQDVS TVVAWYQQKP GQSPRLIYS ASYRYIGVPD
RFTGSGAGTD FTFTISSVQA EDLAVYYCQQ HYSPPYTFGG GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP
SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT
LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO: 11)

【0040】 所述抗CD38抗體可以使用重組方法產生。對於重組產生抗抗原抗體，分離編碼所述抗體的核酸並且將其插入可複製載體中以用於進一步選殖（擴增DNA）或用於表現。編碼所述抗體的DNA可以使用常規程序（例如，通過使用能夠與編碼所述抗體的重鏈和輕鏈的基因特異性結合的寡核苷酸探針）容易地分離並測序。許多載體是可用的。載體組分通常包括但不限於以下中的一種或多種：信號序列、複製起點、一種或多種標記基因、增強子元件、啟動子和轉錄終止序列。通常將載體轉化至適合於核酸表現的宿主細胞中。在一些實施例中，所述宿主細胞是真核細胞或原核細胞。在一些實施例中，所述真核宿主細胞是哺乳動物細胞。有用的哺乳動物宿主細胞株的例子是通過SV40轉化的猴腎CV1系（COS-7，ATCC CRL 1651）；人胚腎系（293細胞或為在懸浮培養中生長而亞選殖的293細胞，Graham等人，J. Gen Virol. 36:59 (1977)）；幼倉鼠腎細胞

(BHK, ATCC CCL 10) ; 小鼠塞托利細胞 (TM4, Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)) ; 猴腎細胞 (CV1 ATCC CCL 70) ; 非洲綠猴腎細胞 (VERO-76, ATCC CRL-1587) ; 人宮頸癌細胞 (HELA, ATCC CCL 2) ; 犬腎細胞 (MDCK, ATCC CCL 34) ; 水牛鼠肝細胞 (BRL 3A, ATCC CRL 1442) ; 人肺細胞 (W138, ATCC CCL 75) ; 人肝細胞 (Hep G2, HB 8065) ; 小鼠乳腺腫瘤 (MMT 060562, ATCC CCL51) ; TRI細胞 (Mather等人, Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982)) ; MRC 5細胞 ; FS4細胞 ; 和人肝癌系 (Hep G2) 。其他有用的哺乳動物宿主細胞株包括中國倉鼠卵巢 (CHO) 細胞, 包括DHFR- CHO細胞 (Urlaub等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)) ; 以及骨髓瘤細胞株, 如NS0和Sp2/0 。關於適用於抗體產生的某些哺乳動物宿主細胞株的綜述, 參見例如, Yazaki和Wu, Methods in Molecular Biology, 第248卷 (B. K. C. Lo編輯, Humana Press, 托托瓦市, 新澤西州, 2003) , 第255-268頁。從細胞製備的抗CD38抗體可以使用例如以下方法純化: 羧基磷灰石層析、疏水性相互作用層析、凝膠電泳、透析和親和層析, 其中親和層析是通常較佳的純化步驟之一。通常, 用於製備用以在研究、測試和臨床應用中使用的抗體的各種方法是業內已完善確立的, 與上文所述方法一致和/或被熟習此項技術者認為是適當的。

醫藥組合物和配製品

【0041】 本文還提供了例如用於治療多發性骨髓瘤 (諸如難治性多發性骨髓瘤或復發且難治性多發性骨髓瘤) 的醫藥組合物和配製品, 所述醫藥組合物和配製品包含抗CD38抗體 (諸如艾薩妥昔單抗)、卡非佐米或地塞米松。在一些實施例中, 所述抗CD38抗體 (例如艾薩妥昔單

抗)、所述卡非佐米和所述地塞米松中的每一種作為分開的醫藥組合物提供。在一些實施例中,所述醫藥組合物和配製品進一步包含醫藥上可接受的載劑。

【0042】 在一些實施例中,本文所述的抗CD38抗體(諸如艾薩妥昔單抗)是在如下配製品中,所述配製品包含約20 mg/mL (500 mg/25 mL) 抗體、約20 mM組胺酸、約10% (w/v) 蔗糖、約0.02% (w/v) 聚山梨酯80, pH 6.0。在一些實施例中,本文所述的抗CD38抗體(諸如艾薩妥昔單抗)是在如下配製品中,所述配製品包含約20 mg/mL抗體、約100 mg/mL蔗糖、2.22 mg/mL組胺酸鹽酸鹽一水合物、約1.46 mg/ml組胺酸和約0.2 mg/ml聚山梨酯80。在一些實施例中,所述配製品包含注射用水(WFI),諸如無菌注射用水(SWFI)。在一些實施例中,所述配製品是無菌的。在一些實施例中,所述配製品的單次使用包含5 ml的所述配製品(即100 mg抗CD38抗體)。在一些實施例中,所述單次使用的5 ml配製品被提供於例如一類裝配有彈性封閉物的16 mL無色透明玻璃小瓶中。在一些實施例中,已確立所述小瓶的填充體積以確保取出5 mL。在一些實施例中,填充體積是5.4 mL。在一些實施例中,所述配製品的單次使用包含25 ml的所述配製品(即500 mg抗CD38抗體)。在一些實施例中,所述單次使用的25 ml配製品被提供於例如裝有彈性封閉物的30 mL無色透明玻璃小瓶中。在一些實施例中,已確立所述小瓶的填充體積以確保取出25 mL。在一些實施例中,所述配製品在約2°C與約8°C之間的溫度下並且避光下穩定至少約6、12、18、24、30或36個月,包括這些值之間的任何範圍。在一些實施例中,將所述配製品在0.9%氯化鈉或5%右旋糖中稀釋以用於輸注。在一些實施例中,稀釋的輸注溶液在約2°C與約8°C

之間穩定長達約6、12、18、24、30、36、42或48小時，包括這些值之間的任何範圍。在一些實施例中，輸注用稀釋溶液在約2°C與約8°C之間保存之後在室溫下另外8小時（包括輸注時間）內為穩定的。在一些實施例中，用於輸注的稀釋溶液在存在光的情況下是穩定的。在一些實施例中，儲存輸注用稀釋溶液的袋由聚烯烴（PO）、聚乙烯（PE）、聚丙烯（PP）、具有二(乙基己基)鄰苯二甲酸酯（DEHP）的聚氯乙烯（PVC）、或乙烯-醋酸乙烯酯（EVA）製造。在一些實施例中，用於輸注的管由PE、PVC（具有或不具有DEHP）、聚丁二烯（PBD）或聚胺酯（PU）用線上過濾器（聚醚砜（PES）、聚砜或尼龍）製成。

治療方法

【0043】 本文提供了用於治療個體（例如人個體）的多發性骨髓瘤或延遲其進展的方法，所述方法包括向所述個體投予有效量的抗CD38抗體，（例如包含以下的抗CD38抗體：(a) 包含以下的重鏈可變結構域（V_H）：含有胺基酸序列DYWMQ（SEQ ID NO: 1）的CDR-H1、含有胺基酸序列TIYPGDGDTGYAQKFQG（SEQ ID NO: 2）的CDR-H2和含有胺基酸序列GDYYGSNSLDY（SEQ ID NO: 3）的CDR-H3，以及 (b) 包含以下的輕鏈可變結構域（V_L）：含有胺基酸序列KASQDVSTVVA（SEQ ID NO: 4）的CDR-L1、含有胺基酸序列SASYRYI（SEQ ID NO: 5）的CDR-L2和含有胺基酸序列QQHYSPPYT（SEQ ID NO: 6）的CDR-L3。在一些實施例中，所述抗CD38抗體是艾薩妥昔單抗。

【0044】 在一些實施例中，所述方法包括：在第一個28天週期的第1、8、15和22天以10 mg/kg的劑量向所述個體投予艾薩妥昔單抗；在28天週期的第1和15天以10 mg/kg的劑量投予所述艾薩妥昔單抗，持續至少

11個週期；以及在所述至少11個週期後在一個或多個另外的28天週期中每28天一次以10 mg/kg的劑量投予所述艾薩妥昔單抗。在一些實施例中，所述方法包括在28天週期的第1和15天以10 mg/kg的劑量投予所述艾薩妥昔單抗，持續至少23個週期；以及在所述至少23個週期後在一個或多個另外的28天週期中每28天一次以10 mg/kg的劑量投予所述艾薩妥昔單抗。在一些實施例中，所述治療延長所述個體的無進展存活（PFS）。

【0045】 在一些實施例中，所述方法包括在第一個28天週期的第1、8、15和22天（例如qw）以10 mg/kg的劑量向所述個體投予所述抗CD38抗體（例如艾薩妥昔單抗）；在所述第一個28天週期後，在一個或多個28天週期的第1和15天（例如q2w）以10 mg/kg的劑量投予所述艾薩妥昔單抗；在所述第一個28天週期後的一個或多個28天週期的一個或多個時間點測量所述個體的血清和尿M蛋白水準；以及當在一個或多個時間點所述個體的血清和尿M蛋白水準可以通過免疫固定但是無法通過電泳檢測時或在此之後，在一個或多個另外的28天週期的第1天（例如q4w）以10 mg/kg的劑量投予所述艾薩妥昔單抗。測量血清和尿M蛋白水準的方法是業內熟知的並且描述於例如Jenkins (2009) *Clin Biochem Rev.* 30(3): 119–122；Leung, Nelson “Chapter 8: Clinical Tests for Monoclonal Proteins.” *Onco-Nephrology Curriculum*, American Society of Nephrology 2016, 第1-5頁中。在一些實施例中，在一個或多個時間點後，所述個體的血清和尿M蛋白水準可以通過免疫固定檢測但是無法通過電泳檢測，持續至少約1、2、3或4週中的任一者，或至少約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5或12個月中的任一者。在一些實施例中，在一個或多個時

間點後，當所述個體的血清和尿M蛋白水準可以通過免疫固定但是無法通過電泳檢測，持續至少約1、2、3或4週中的任一者，或至少約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5或12個月中的任一者時或在此之後，在一個或多個28天週期中每28天一次投予所述艾薩妥昔單抗。在一些實施例中，所述方法包括在第一個28天週期的第1、8、15和22天（例如，qw）以10 mg/kg的劑量向所述個體投予所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）；在所述第一個28天週期後在一個或多個28天週期的第1和15天（例如，q2w）以10 mg/kg的劑量投予所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）直到所述個體的血清和尿M蛋白水準可以通過免疫固定但是無法通過電泳檢測，並且當確定所述個體的血清和尿M蛋白水準可以通過免疫固定但是無法通過電泳檢測時或在此之後，在每個28天週期的第1天（例如，q4w）投予所述抗CD38抗體（艾薩妥昔單抗）。在一些實施例中，所述個體的血清和尿M蛋白水準可以通過免疫固定但是無法通過電泳檢測，持續至少約1、2、3或4週中的任一者，或至少約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5或12個月中的任一者。在一些實施例中，當所述個體的血清和尿M蛋白水準可以通過免疫固定但是無法通過電泳檢測，持續至少約1、2、3或4週中的任一者，或至少約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5或12個月中的任一者時或在此之後，在一個或多個28天週期中每28天一次投予所述艾薩妥昔單抗。在一些實施例中，在一個或多個28天週期中每28天一次投予所述艾薩妥昔單抗前，在一個或多個28天週期的第1和15天以10 mg/kg的劑量投予艾

薩妥昔單抗，持續至少11個週期。在一些實施例中，在一個或多個28天週期中每28天一次投予所述艾薩妥昔單抗前，在一個或多個28天週期的第1和15天以10 mg/kg的劑量投予艾薩妥昔單抗，持續至少23個週期。在一些實施例中，所述治療延長所述個體的無進展存活（PFS）。

【0046】 在一些實施例中，所述方法包括在投予所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）前的第一時間點測量所述個體的血清M蛋白；在第一個28天週期的第1、8、15和22天（例如，qw）以10 mg/kg的劑量向所述個體投予艾薩妥昔單抗；在所述第一個28天週期後在一個或多個28天週期的第1和15天（例如，q2w）以10 mg/kg的劑量投予所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）；在所述第一個28天週期後，在至少一個或多個28天週期期間的第二時間點測量所述個體的血清M蛋白；以及如果（a）如與所述第一時間點的所述個體的血清M蛋白水準相比，所述第二時間點的所述個體的血清M蛋白水準降低至少90%並且（b）所述第二時間點的所述個體的尿M蛋白水準小於100 mg/24小時，則在一個或多個另外的28天週期的第1天（例如，q4w）以10 mg/kg的劑量投予所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）。在一些實施例中，所述個體的血清M蛋白水準的降低和小於100 mg/24小時的所述個體的尿M蛋白水準維持至少約1、2、3或4週中的任一者，或至少約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5或12個月中的任一者。在一些實施例中，在所述個體的血清M蛋白水準降低和小於100 mg/24小時的所述個體的尿M蛋白水準維持至少約1、2、3或4週中的任一者，或至少約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5或12個月中的任一者後，在

一個或多個28天週期中每28天一次投予所述艾薩妥昔單抗。 在 一 些 實施例中，所述方法包括在投予所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）前測量所述個體的血清M蛋白水準；在第一個28天週期的第1、8、15和22天（例如，qw）以10 mg/kg的劑量向所述個體投予所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）；在所述第一個28天週期後在一個或多個28天週期的第1和15天（例如，q2w）以10 mg/kg的劑量投予所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）直到 (a) 如與投予艾薩妥昔單抗前的所述血清M蛋白水準相比，所述個體的血清M蛋白水準降低至少90%並且 (b) 所述第二時間點的所述個體的血清M蛋白水準降低至少90%並且 (b) 所述第二時間點的所述個體的血清M蛋白水準小於100 mg/24小時；並且在 (a) 確定如與所述第一時間點的所述個體的血清M蛋白水準相比，所述個體的血清M蛋白水準降低至少90%並且 (b) 確定所述個體的血清M蛋白水準小於100 mg/24小時後，在每個28天週期的第1天（例如，q4w）以10 mg/kg的劑量投予所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）。在一些實施例中，所述個體的血清M蛋白水準的降低和小於100 mg/24小時的所述個體的血清M蛋白水準維持至少約1、2、3或4週中的任一者，或至少約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5或12個月中的任一者。在一些實施例中，當所述個體的血清M蛋白水準降低和小於100 mg/24小時的所述個體的血清M蛋白水準維持至少約1、2、3或4週中的任一者，或至少約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5或12個月中的任一者時或在此之後，在一個或多個28天週期中每28天一次投予所述艾薩妥昔單抗。在一些實施例中，在一個或多個28天週期中每28天一次投予所述艾薩妥昔單抗前，在一個或多個28天週期的第1和15

天以10 mg/kg的劑量投予艾薩妥昔單抗，持續至少11個週期。在一些實施例中，在一個或多個28天週期中每28天一次投予所述艾薩妥昔單抗前，在一個或多個28天週期的第1和15天以10 mg/kg的劑量投予艾薩妥昔單抗，持續至少23個週期。在一些實施例中，所述治療延長所述個體的無進展存活（PFS）。

【0047】 在一些實施例中，所述方法包括在第一個28天週期的第1、8、15和22天（例如，qw）以10 mg/kg的劑量向所述個體投予所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）；在所述第一個28天週期後在一個或多個28天週期的第1和15天（例如，q2w）以10 mg/kg的劑量投予所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）直到所述個體實現至少VGPR（“很好的部分反應”）的反應；以及當所述個體實現至少VGPR時或在此之後在每個28天週期的第1天（例如，q4w）以10 mg/kg的劑量投予所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）。在一些實施例中，所述個體實現至少穩定的VGPR。在一些實施例中，穩定的VGPR是指維持至少約1、2、3或4週中的任一者，或至少約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5或12個月中的任一者的VGPR。在一些實施例中，當所述至少VGPR的反應維持至少約1、2、3或4週中的任一者，或至少約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5或12個月中的任一者時或在此之後，在一個或多個28天週期中每28天一次投予所述艾薩妥昔單抗。在一些實施例中，VGPR是根據以下文獻中的標準進行評估的：Kumar 等人（2016）“International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment

in multiple myeloma.” *Lancet Oncol.* 17(8): e328-e346) 和 Durie 等人 (2006) “International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 20: 1467-1473，將其內容通過引用以其整體併入本文。（還參見表A。））在一些實施例中，所述方法包括在第一個28天週期的第1、8、15和22天以10 mg/kg的劑量向所述個體投予艾薩妥昔單抗；在所述第一個28天週期後在一個或多個28天週期的第1和15天以10 mg/kg的劑量投予所述艾薩妥昔單抗，直到所述個體實現至少很好的部分反應（VGPR）的反應；以及當所述個體實現所述VGPR的反應時或在此之後，在一個或多個另外的28天週期中每28天一次以10 mg/kg的劑量投予所述艾薩妥昔單抗。在一些實施例中，所述個體實現至少穩定的VGPR。在一些實施例中，穩定的VGPR是指維持至少約1、2、3或4週中的任一者，或至少約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5或12個月中的任一者的VGPR。在一些實施例中，當所述至少VGPR的反應維持至少約1、2、3或4週中的任一者，或至少約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5或12個月中的任一者時或在此之後，在一個或多個28天週期中每28天一次投予所述艾薩妥昔單抗。在一些實施例中，所述方法包括在第一個28天週期的第1、8、15和22天以10 mg/kg的劑量向所述個體投予所述艾薩妥昔單抗；在所述第一個28天週期後在一個或多個28天週期的第1和15天以10 mg/kg的劑量投予所述艾薩妥昔單抗；在所述第一個28天週期後在一個或多個28天週期期間的一個或多個時間點測量所述個體對所述治療的反應，並且選擇具有至少很好的部分反應（VGPR）的個體；以及在一個或多個另外的28天週期中每28天一

次以10 mg/kg的劑量向所述選擇的個體投予所述艾薩妥昔單抗。在一些實施例中，所述個體實現至少穩定的VGPR。在一些實施例中，穩定的VGPR是指維持至少約1、2、3或4週中的任一者，或至少約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5或12個月中的任一者的VGPR。在一些實施例中，當所述至少VGPR的反應維持至少約1、2、3或4週中的任一者，或至少約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5或12個月中的任一者時或在此之後，在一個或多個28天週期中每28天一次投予所述艾薩妥昔單抗。在一些實施例中，在一個或多個28天週期中每28天一次投予所述艾薩妥昔單抗前，在一個或多個28天週期的第1和15天以10 mg/kg的劑量投予艾薩妥昔單抗，持續至少11個週期。在一些實施例中，在一個或多個28天週期中每28天一次投予所述艾薩妥昔單抗前，在一個或多個28天週期的第1和15天以10 mg/kg的劑量投予艾薩妥昔單抗，持續至少23個週期。在一些實施例中，所述治療延長所述個體的無進展存活（PFS）。

【0048】 在一些實施例中，所述多發性骨髓瘤是鬱積型多發性骨髓瘤（SMM）。在一些實施例中，所述多發性骨髓瘤是新診斷的多發性骨髓瘤。在一些實施例中，所述多發性骨髓瘤是復發和/或難治性多發性骨髓瘤（RRMM）。在一些實施例中，所述個體接受過針對多發性骨髓瘤的1、2或3種先前療法。在一些實施例中，所述個體接受過針對多發性骨髓瘤的多於三種先前療法。在一些實施例中，所述個體接受過採用蛋白酶體抑制劑的先前療法。在一些實施例中，所述個體接受過採用免疫調節劑的先前療法。

【0049】 在一些實施例中，所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）與至少一種另外的藥劑聯合投予。在一些實施例中，所述至少一種另外的藥劑包含免疫調節藥物。在一些實施例中，所述免疫調節藥物是沙利度胺、來那度胺或泊馬度胺。在一些實施例中，所述至少一種另外的藥劑包含蛋白酶體抑制劑。在一些實施例中，所述蛋白酶體抑制劑是硼替佐米、卡非佐米、瑪利佐米、奧普佐米和伊沙佐米。在一些實施例中，所述至少一種另外的藥劑包含皮質類固醇。在一些實施例中，所述皮質類固醇是地塞米松。

製品或套組

【0050】 在本發明的另一個實施例中，提供了製品或套組，所述製品或套組包含抗CD38抗體（諸如艾薩妥昔單抗）。在一些實施例中，所述製品或套組進一步包含至少一種另外的藥劑（例如，本文所述的一種或多種另外的藥劑）。在一些實施例中，所述製品或套組進一步包含包裝插頁，所述包裝插頁包含根據本文所述的方法使用抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）治療多發性骨髓瘤（例如，鬱積型多發性骨髓瘤、新診斷的多發性骨髓瘤、難治性多發性骨髓瘤或復發且難治性多發性骨髓瘤）或延遲其進展的說明書。

【0051】 本說明書被認為足以使熟習此項技術者能夠實施本發明。除了本文所示和所述的修改之外，本發明的各種修改對於熟習此項技術者而言根據上文的描述應變得清楚並且落入所附申請專利範圍的範圍內。出於所有目的將本文引用的所有出版物、專利和專利申請都通過引用以其整體特此併入。

實例

【0052】 通過參考以下實例將更全面地理解本公開文本。然而，它們不應當被解釋為限制本發明的範圍。應理解，本文所述的實例和實施例僅用於說明目的，並且根據它們進行的各種修改或改變應為熟習此項技術者知曉，並且應包括在本申請的精神和範圍內以及所附申請專利範圍的範圍內。

實例1：在復發/難治性多發性骨髓瘤患者中評價艾薩妥昔單抗每月一次投予方案的基於模型的方法

背景

【0053】 艾薩妥昔單抗（Isa）是一種具有多種作用模式的CD38單株抗體，用於通過直接腫瘤靶向和免疫細胞接合殺傷腫瘤細胞（Moreno等人（2019）*Clin Cancer Res.* 25(10): 3176-3187）。在患有復發/難治性多發性骨髓瘤（RRMM）的深度預治療患者中，將Isa添加到泊馬度胺（P）和地塞米松（d）與無進展存活（PFS）的顯著且具有臨床意義的益處相關（Attal等人（2019）*Lancet*, 394(10214): 2096-2107）。在美國、歐盟、加拿大、澳大利亞、瑞士和日本已批准Isa與Pd聯合用於治療患有RRMM的成人患者，所述患者已經接受過至少兩種先前療法，包括來那度胺和蛋白酶體抑制劑。

目的

【0054】 此實例的目的是使用來自上文討論的艾薩妥昔單抗與泊馬度胺和地塞米松組合的3期臨床試驗（“Isa-Pd試驗”）的資料表征RRMM患者中血清M蛋白動力學與PFS之間的關係，並且模擬縱向血清M蛋白和PFS評估何時將艾薩妥昔單抗治療以保持臨床益處的方式從Q2W轉換為每月一次投予，例如如通過無進展存活的長度所測量。

方法

【0055】 使用來自Isa-Pd試驗的256名可評價患者的資料，開發血清M蛋白動力學和PFS的聯合模型。患者每週一次（QW）以10 mg/kg靜脈內接受Isa持續4週，然後每隔一週（Q2W）接受Isa持續28天週期，其與標準Pd組合（Isa-Pd），或在對照組中僅接受Pd。使用腫瘤生長抑制模型描述在Isa-Pd或僅Pd的治療作用下的血清M蛋白動力學，其中使用從群體PK分析中獲得的單獨PK參數預測Isa暴露（Fau等人“Pharmacokinetic time-dependency and covariates modelling of Isatuximab monoclonal antibody in multiple myeloma patients: analysis from pooled phase I/II & phase III studies, Population Approach Group in Europe 2019 Meeting, 瑞典斯德哥爾摩, 2019年6月11-14日, 摘要8956）並且使用投予歷史從K-PD模型預測Pd暴露。然後使用來自Isa-Pd試驗的患者的單獨PK/PD參數進行試驗模擬，以評價在轉換為每月一次投予方案後是否維持功效。

結果

【0056】 聯合模型將血清M蛋白的暫態變化（斜率）確定為PFS的最佳治療中預測因子，並且還確定了影響血清M蛋白動力學（血清白蛋白和血清 β 2微球蛋白對基線血清M蛋白水準的影響以及非IgG類型對血清M蛋白生長速率的影響，血清M蛋白斜率）和PFS（漿細胞瘤的存在）的基線患者特徵。與支援基於IgG狀態進行非劑量調整的IgG MM患者相比，非IgG MM患者在前60週內在血清M蛋白動力學方面具有相似的行為，即使具有較高的暴露和相似的無進展存活。3期Isa-Pd試驗中使用的方案的臨床試驗模擬表明，將在6個月時處於治療中的所有患者轉換為每月一次Isa方案會將進展時間（TTP）中值（即與最低點相比，血清M蛋白增加大

於25%，並且絕對增加大於5 g/L）縮短4.1週，並且會將PFS中值縮短2.3週（從14.03個月至13.45個月）。根據TTP標準，沒有由於6個月轉換所致的早期進展風險的患者（57.7%）往往具有較低的基線腫瘤負荷（較低的血清M蛋白和較低的骨髓漿細胞百分比）和較好的預後因素（較高的腎小球濾過率、較高的白蛋白、較低的 β 2微球蛋白）。在6個月時，這些患者中有85%預測穩定的“至少”VGPR狀態。

結論

【0057】試驗模擬支持選擇已經批准的艾薩妥昔單抗10 mg/kg QW/Q2W方案，並且表明在6個月後轉換為每月一次Isa方案可能會降低總體群體的臨床益處。然而，截至6個月時具有良好預後且獲得穩定的至少VGPR狀態的患者子群體可能能夠在6個月後轉換為每月一次的治療方案，而不會影響疾病進展風險。已成功應用基於模型的藥物開發來支援在RRMM患者中的治療決策。

實例2：對使用泊馬度胺/地塞米松的可替代艾薩妥昔單抗投予的M蛋白動力學和無進展存活的聯合建模和模擬

a) 介紹

【0058】儘管總存活期（OS）具有顯著的進步和延長，但是多發性骨髓瘤（MM）仍然無法治癒，並且大多數患者會復發並其需要另外的治療[1]。艾薩妥昔單抗是一種靶向MM中的CD38跨膜糖蛋白的免疫球蛋白G1（IgG1）單株抗體。艾薩妥昔單抗經由多種生物學機制殺傷腫瘤細胞，所述機制包括抗體依賴性細胞介導的細胞毒性、補體依賴性細胞毒性、在無交聯的情況下直接誘導細胞凋亡和對CD38酶活性的抑制。在復發/難治性MM（RRMM）患者的1b期研究中，10 mg/kg每週一次/每週兩

次（QW-Q2W）劑量的艾薩妥昔單抗（Isa）與泊馬度胺（P）和低劑量地塞米松組合（d，Isa-Pd）實現了64.5%的總體反應率（ORR）和17.6個月的中值無進展存活（PFS）。這些結果與腫瘤負荷（血清M蛋白）的暴露-反應和疾病建模結合，為10 mg/kg QW-Q2W的Isa-Pd提供了正當性[2,3]。然後在3期ICARIA-MM研究中評估了這種組合，所述研究表明將艾薩妥昔單抗添加到Pd中顯著改善了RRMM患者的PFS[4]。基於這項關鍵研究，艾薩妥昔單抗與Pd組合已經在多個國家被批准用於具有≥ 2個先前治療線（包括來那度胺和蛋白酶體抑制劑）的RRMM患者。此外，迄今為止，根據3期IKEMA研究，艾薩妥昔單抗與卡非佐米/地塞米松組合已經在美國被批准用於具有1-3個先前治療線的復發性MM患者，並且在歐盟被批准用於具有≥ 1個先前療法的MM患者[5-7]。

【0059】 已經努力開發腫瘤生長抑制（TGI）模型並且預測來自各種臨床環境的癌症患者的臨床反應、總體存活期（OS）或PFS率[8,9]。TGI模型用於發現腫瘤大小的早期變化，其可預測OS或PFS。聯合模型已經成為一個有前景的框架，用於通過縱向結果（諸如生物標記、腫瘤大小以及臨床事件（諸如進展和死亡）的發生率）同時研究持續疾病進展之間的關係。這些模型在資訊截尾上下文中提供了對參數的精確無偏估計[10]。在針對尿路上皮癌中的阿特珠單抗、轉移性前列腺癌中的卡巴他賽以及轉移性結直腸癌中的阿柏西普的臨床試驗中，機械聯合模型預測了OS[11-13]。

【0060】 在大多數患者中，MM的特徵在於由異常漿細胞產生的稱為副蛋白的單株Ig蛋白（M蛋白）的分泌。與實體瘤的腫瘤負荷相似，血清M蛋白水準是MM患者反應標準的一部分[14]，並且因此它們的動態變

化可以預測長期臨床益處（PFS、OS）。MM中的幾個例子表明，基於縱向M蛋白的TGI建模可用於預測OS或PFS[15-18]。

【0061】對於艾薩妥昔單抗，使用聯合建模框架將早期藥物開發結果與1/2期單一療法和1期聯合研究的後期臨床資料進行整合[2,3,19]。疾病進展最初是使用聯合模型與血清M蛋白動力學一起捕獲的並且解釋了退出。縱向血清M蛋白建模提供了關於隨時間變化的患者反應的更多見解，並且支持MM患者的2期和3期投予方案選擇。可以擴展此框架和建模方法以解釋PFS，從而提高模型在探索不同投予策略的益處時的預測和模擬價值。

【0062】因此，這項工作的目的是 (i) 定量評價ICARIA-MM研究的Isa-Pd組和Pd組二者中RRMM患者的血清M蛋白動力學、基線協變數和PFS之間的關聯，以及 (ii) 當6個月後轉換為假設的每月一次艾薩妥昔單抗投予方案時模擬縱向血清M蛋白和PFS。

b) 材料和方法

研究設計和資料

【0063】從3期ICARIA-MM研究獲得資料。以10 mg/kg QW靜脈內投予艾薩妥昔單抗4週，然後兩週一次投予持續28天週期，所述艾薩妥昔單抗與標準的泊馬度胺（在每個週期的第1-21天口服4 mg）和地塞米松（在每個週期的第1、8、15、22天，≥ 75歲的患者口服或靜脈內投予40或20 mg）組合。所述研究是按照赫爾辛基宣言（Declaration of Helsinki）和ICH GCP指南的原則進行的。所述方案得到了參與機構的機構審查委員會和獨立倫理委員會的批准。所有患者均提供書面知情同意書。主要研究終點是PFS。由獨立反應委員會根據中央M蛋白實驗室評估

和放射學審查使用國際骨髓瘤工作組（IMWG）標準來確定反應和疾病進展[14]。分析中包括具有 ≥ 2 個血清M蛋白值（包括一個基線值）的患者，並且可以通過血清M蛋白評價其反應。通過混合測定來評估血清M蛋白，所述混合測定使用免疫捕獲以及與高解析度質譜法偶聯的液相層析。根據方案，在基線、每個週期結束時和研究結束時測量血清M蛋白。

模型開發

【0064】 首先將來自兩個研究組的血清M蛋白縱向資料和PFS資料單獨建模。使用通過艾薩妥昔單抗的單獨PK參數以及泊馬度胺和地塞米松的動力學-藥效學（K-PD）模型預測的濃度在縱向模型中引入隨時間變化的治療暴露。然後使用幾個聯合模型來尋找血清M蛋白動力學與PFS之間的最佳關聯。

針對艾薩妥昔單抗的群體PK模型

【0065】 使用具有來自中央區室的平行線性和非線性（Michaelis-Menten）消除和隨時間變化的線性清除函數的兩區室PK模型來描述艾薩妥昔單抗血漿濃度與從四個1-3期臨床試驗（包括ICARIA-MM）收集的時分資料的關係[20]。在**實例2A**中呈現了此結構PK模型的方程式。ICARIA-MM患者的單獨PK參數作為事後估計值獲得，並且典型的PK參數歸因於沒有PK資料的患者。

泊馬度胺和地塞米松的K-PD模型

【0066】 由於此研究中未測量組合的Pd的濃度，因此使用K-PD建模方法簡化了這些藥物的動力學[21]。因此，它們的PK由簡單的、虛擬的一個區室來描述，所述區室具有推注輸入和固定的消除速率常數，所述常數源自文獻中的其中心分佈體積和估計清除值[22,23]。

用於M蛋白資料和協變數選擇的TGI模型

【0067】 Claret等人開發了一種TGI模型，所述模型解釋腫瘤生長的動力學、抗腫瘤藥物作用和對藥物作用的抵抗[24]。此模型還成功地應用於文獻中，以將血清M蛋白資料描述為MM患者的腫瘤生長的替代物[15,16,18,25,26]。在此分析中，提出了一種從Claret的TGI模型中得到的基於機制的模型，以描述在血清M蛋白時程中的潛在疾病進展以及艾薩妥昔單抗和Pd的暴露驅動的藥物作用。圖1中示出的此TGI模型的結構模型由以下微分方程式描述：

$$\frac{dM}{dt} = KL * M - KD_i * e^{-R_i * t} * C_{iM} * M - KD_{pd} * e^{-R_{pd} * t} * (C_{pM} + C_{dM}) * M; M(t = 0) = M_0$$

其中M是在t時間的血清M蛋白，M₀是基線血清M蛋白，K_L是腫瘤生長速率，KD_i和KD_{pd}分別是由於艾薩妥昔單抗和組合的Pd暴露所致的收縮率，R_i和R_{pd}分別是針對艾薩妥昔單抗和組合的Pd的抵抗出現的速率常數，並且C_{iM}，C_{pM}和C_{dM}分別是在t時間時，艾薩妥昔單抗、泊馬度胺和地塞米松的摩爾濃度。根據比較僅泊馬度胺或與地塞米松組合的隨機2期研究的反應率，假定C_{pM}和C_{dM}在增加M蛋白收縮率KD_{pd}中的貢獻是相等的[27]。

【0068】 關於所有參數包括意味著對數正態分佈的指數個體間模型。使用對角矩陣對方差-協方差矩陣進行建模。使用組合的加性和比例模型對殘差差異性進行建模。

【0069】 獲得基礎模型後進行協變數分析。測試了二十六個基線協變數：人口統計學、基線實驗室測量值和疾病相關的患者特徵。參見下表B。在缺失資料的情況下，輸入連續協變數的中值；將缺失視為類別協變

數的另外的類別。首先使用單獨參數估計值以圖形方式探索參數-協變數關係。然後使用基於相關性測試的逐步方法的條件採樣（COSSAC）協變數選擇演算法進行協變數模型的自動構建[28,29]。使用修正版本的貝葉斯資訊準則（Bayesian Information Criteria，BICc）選擇最佳協變數模型[30]。此外，最終模型中僅保留Wald檢定p值< 0.05的顯著協變數。

表B：作為協變數測試的基線患者特徵的清單

基線協變數	標籤
AGE	年齡
HT	身高
WT	基線時的體重
SEX	性別
RACE	種族
GFR	基線時通過MDRD方程式獲得的肌酐清除率
ALB	白蛋白
ALK	血清鹼性磷酸酶
AST	天門冬胺酸轉胺酶
ALT	丙胺酸轉胺酶
BIL	總膽紅素
LDH	乳酸脫氫酶
B2MG	β-2微球蛋白
BMPC	基線時的骨髓漿細胞
MPROT	基線時的血清M蛋白
CCAL	校正的血清鈣
CYTO	高風險細胞遺傳學
ECOG	體能狀態
ISS	進入研究時的國際分期系統
R-ISS	進入研究時的修訂的ISS
PCYTOMA	漿細胞瘤
IGTYPE	免疫球蛋白的主要類型
DURATION	從診斷到第一劑量的時間
LINE	治療線的數量
REFA_LEN	來那度胺難治的
REFA_PI	蛋白酶體抑制劑難治的

PFS模型和協變數選擇

【0070】 使用具有基線危險的對數邏輯斯諦分佈的參數比例風險模型對PFS進行建模： $h_0(t) = \frac{\frac{s}{Te}(\frac{t}{Te})^{s-1}}{1+(\frac{t}{Te})^s}$ ，其中Te是尺度參數（特徵性時間）

並且s是形狀參數。還測試了指數分佈和Weibull分佈。使用經典的逐步協變數建模方法將基線協變數作為潛在的預後因素進行測試。對於縱向M蛋白模型開發中的協變數選擇，使用相同標準。

血清M蛋白和PFS的聯合建模

【0071】 單獨構建縱向模型和PFS模型；此後，使用幾個聯合模型來尋找血清M蛋白動力學與PFS之間的最佳關聯（包括無關聯、當前血清M蛋白和當前M蛋白斜率以及AUC）。評價了縱向和PFS子模型中發現的顯著協變數，並且在聯合模型中僅保留具有Wald檢定的顯著協變數。

參數估計

【0072】 所有模型的參數估計都是使用Monolix v.2019R1軟體中執行的隨機逼近最大期望值（SAEM）演算法進行的。使用Monolix中執行的擴展SAEM演算法來考慮血清M蛋白的低於定量限（LOQ）的資料。

模型選擇和評價

【0073】 模型選擇是基於BIC的，並且保留給出最低BIC的模型。模型評價是通過研究基於殘差和基於模擬的診斷進行的，分別包括個體加權殘差（IWRES）、縱向部分的視覺預測檢查（VPC）、Cox-Snell和偏差殘差[31]、去趨勢預測差異[32]以及PFS的Kaplan Meier VPC。通過對個體擬合的視覺檢查或通過比較觀察結果與單獨預測結果來評估另外的擬合優度圖。縱向VPC使用Friberg等人[33]描述的方法解釋進展風險。簡言之，它涉及在模擬中重現事件機制並且省略在模擬進展時間之後發生的模

擬。PFS VPC考慮了每名患者的設計，即劑量方案和隨訪持續時間。事實上，依據隨訪持續時間、治療結束與觀察到的TTP之間的最長時間對模擬的進展時間（TTP）進行截尾。

每月一次投予方案的模擬

【0074】為了在6個月後轉換為假設的每月一次艾薩妥昔單抗投予方案後評價縱向血清M蛋白和PFS，用Isa-Pd組和Pd組二者模擬了1000次試驗，持續80週。在Isa-Pd組中，患者以10 mg/kg接受艾薩妥昔單抗，QW持續4週，然後Q2W持續20週，然後每月一次。用標準Pd的組合投予方案與在ICARIA-MM中相同。評價6個月時有風險的患者的對TTP（與最低點相比，血清M蛋白的增加> 25%，絕對變化 $\geq$ 5 g/L）和PFS的影響。也用接受艾薩妥昔單抗10 mg/kg QW-Q2W的患者模擬原始ICARIA-MM Isa-Pd組，以將結果呈現為與原始組的中值差異（第5-第95百分位數）。還比較了兩種方案與對照組的危險比（HR）。

c) 結果

用於模型構建的資料

【0075】在ICARIA-MM試驗的307名隨機患者中，在此分析中考慮了256名血清M蛋白可評價患者（128名患者/組）。在此血清M蛋白群體（N = 256）中，與使用Pd相比，使用Isa-Pd的中值PFS顯著更長（6.96個月[95%CI 4.4-8.5] 與11.4個月[95%CI 8.5-13.8]；HR 0.618，95%CI 0.44-0.87；p = 0.0048）。儘管16.6%的ICARIA-MM患者無法包括在此分析中，但是對於總體群體（N = 307），關於PFS和HR獲得了類似觀察結果。

【0076】在各組之間平衡基線患者特徵。參見表C。中值年齡是67

歲（50%女性）。基線中值血清β2-微球蛋白和中值基線血清白蛋白分別是3.5 mg/L和0.67 g/L。在53名（21%）患者中存在高風險細胞遺傳學，並且中值估計腎小球濾過率（e-GFR）是70 mL/min。大部分患者是IgG MM型（190 [74%]），無漿細胞瘤（232 [91%]），並且64（25%）和164（64%）名患者在診斷時分別患有修訂的國際分期系統（Revised International Staging System，R-ISS）I期或II期。在治療期間，基線中值血清M蛋白是23 g/L，具有寬值範圍（5-95 g/L）以及各種譜。考慮了256名可評價患者中總共2637次血清M蛋白測量，其中中值是14（範圍2-22）次評估/患者。低於LOQ的資料占14%（Isa-Pd中是22%，Pd組中是6%）。

表C.血清M蛋白群體的基線人口統計學和患者特徵

	艾薩妥昔單抗加上泊馬度胺和地塞米松 (Isa-Pd) (n = 128)	泊馬度胺和地塞米松 (Pd) (n = 128)
年齡，歲（範圍）	68 (36-83)	66 (41-86)
性別，n（%）		
女性	56 (44)	72 (56)
男性	72 (56)	56 (44)
體重（kg），中值（範圍）	74 (34-110)	73 (39-140)
eGFR（mL/min），中值（範圍）	69 (30-177)	71 (31-135)
R-ISS，n（%）		
I	36 (28)	28 (22)
II ^a	81 (63)	83 (65)
III	11 (9)	17 (13)
血清β2-微球蛋白（mg/L），中值（範圍）	3.5 (1.1-27)	3.5 (0.7-55)
血清白蛋白（g/L），中值（範圍）	0.67 (0.29-0.89)	0.67 (0.30-0.84)
基線時的血清M蛋白（g/L），中值（範圍）	22 (5-95)	23 (5-83)

骨髓瘤類型，n（%）		
IgG	97 (76)	93 (73)
非IgG	31 (24)	35 (27)
漿細胞瘤，n（%）		
是	13 (10)	11 (9)
否	115 (90)	117 (91)
在進入研究時的細胞遺傳學風險，n（%）		
標準	86 (67)	63 (49)
高	20 (16)	33 (26)
缺失	22 (17)	32 (25)

e-GFR，估計腎小球濾過率；R-ISS，修訂的多發性骨髓瘤國際分期系統（基於血清β2-微球蛋白、白蛋白、細胞遺傳風險和乳酸脫氫酶的組合得出）。

^a如研究統計分析計畫中預先指定的，在基線時具有未知的細胞遺傳學的患者被分類為R-ISS II期。

血清M蛋白動力學和PFS建模

【0077】 提出的TGI模型為兩個研究組的縱向血清M蛋白資料均提供了足夠的擬合。它的表現優於Wang模型[34]。此外，與僅K-PD模型相比，當添加艾薩妥昔單抗的PK時擬合得到改善。通過測試與所有縱向模型參數的關係來評價二十六個潛在的協變數。最終的縱向模型包括三個協變數：基線血清白蛋白和β2-微球蛋白對基線血清M蛋白水準的影響，以及非IgG類型對KL的影響、血清M蛋白生長速率。基線白蛋白低且β2微球蛋白水準高的患者更有可能在基線時具有較高的血清M蛋白。值得注意的是，這些實驗室測試是ISS和R-ISS的一部分，並且對於預後評估是相關的。與IgG MM患者相比，非IgG MM患者傾向于具有更快速的腫瘤再生長（即血清蛋白水準更快的再增加）。

【0078】 關於PFS，對數邏輯斯諦模型最好地表徵了潛在的基線危

險分佈。基線協變數（諸如漿細胞瘤的存在、血清白蛋白和血清M蛋白）是顯著的（ $p < 0.005$ ）。具有高基線血清M蛋白、低基線白蛋白和漿細胞瘤的存在的患者具有較低的中值PFS。在表B和表D中包括關於縱向資料和PFS的建模結果的更多資訊。

表D.沒有協變數和具有顯著協變數的縱向模型的參數估計值。通過Wald檢定計算協變數效應的p值。

	基礎模型		協變數模型		
固定參數	估計值	RSE (%)	估計值	RSE (%)	P值（Wald檢定）
M0 (g/L)	18.7	3.91	17.4	3.33	
$\beta_1 \sim \text{ALBN}$			-1.39	16.1	4.81E-10
$\beta_2 \sim \text{B2MG}$			0.333	16.9	3.60E-09
KL (天 ⁻¹)	0.00562	8.17	0.00453	9.31	
$\beta_3 \sim \text{非IgG}$			0.672	26.1	0.000128
KDi (L.mol ⁻¹ .天 ⁻¹)	0.0139	12.8	0.015	15.2	
Ri (天 ⁻¹)	0.00936	22.2	0.0148	27.4	
KDpd (L.mol ⁻¹ .天 ⁻¹)	0.176	7.52	0.178	7.49	
Rpd (天 ⁻¹)	0.0104	8.21	0.011	7.89	
個體間差異性					
ω_{M0} (%)	61.3	4.59	50.4	4.66	
ω_{KL} (%)	102	5.93	102	6.31	
ω_{Kdi} (%)	100	11.3	97.3	11.8	
ω_{Ri} (%)	174	12.3	202	13.3	
ω_{KDpd} (%)	89.8	6.52	92.4	6.56	
ω_{Rpd} (%)	92.9	7.75	84.3	7.35	
殘差差異性					
$\sigma_{\text{可加}}$ (g/L)	0.394	7.82	0.367	7.24	
$\sigma_{\text{比例}}$ (%)	15.2	3.35	15.7	3.17	

ALBN，針對上限值歸一化的基線血清白蛋白；B2MG，基線β2-微球蛋白；M0，基線時的血清M蛋白，RSE，相對標準誤差。

表E. 具有不同關聯的聯合模型的參數估計值。

模型	無關聯		當前M		斜率M		AUCM	
統計標準								
-2LL		14460.82		14349.28		14256.76		14427.89
BIC		14591.25		14487.77		14395.25		14566.38
固定參數	估計值	RSE (%)	估計值	RSE (%)	估計值	RSE (%)	估計值	RSE (%)
M0 (g/L)	17.3	3.31	17.3	3.3	17	3.33	17.3	3.31
β1~ALBN	-1.38	16	-1.38	16	-1.41	15.7	-1.38	16
β2~B2MG	0.338	16.5	0.331	16.8	0.329	17	0.338	16.5
KL (天 ⁻¹)	0.005	9.86	0.00453	9.79	0.00644	8.4	0.0049	9.94
β3~Non_IgG	0.553	32	0.608	29.8	0.608	24.4	0.626	27.6
KDi (L.mol ⁻¹ .天 ⁻¹)	0.0201	15.3	0.0128	11	0.018	12.8	0.0153	14.9
Ri (天 ⁻¹)	0.0136	24.4	0.013	22.2	0.00891	23.7	0.0118	20.7
KDpd (L.mol ⁻¹ .天 ⁻¹)	0.157	8.21	0.179	7.68	0.175	7.16	0.173	7.63
Rpd (天 ⁻¹)	0.0096	8.83	0.0104	8.16	0.00799	9.94	0.00968	9.66
Te (天 ⁻¹)	260	6.08	519	13.1	508	1.59	395	7.18
s_pop	1.41	0.279	1.82	0.631	2.42	0.794	1.1	0.0824
β_關聯			0.0772	2.21	14.5	0.101	0.000207	1.1
個體間差異性								
ω_M0 (%)	50	4.67	49.9	4.67	50.3	4.7	50	4.65
ω_KL (%)	100	6.73	105	6.71	85.8	6.79	97.6	6.7
ω_Kdi (%)	111	10.3	78.8	11.4	83	11.8	97.7	11.4
ω_Ri (%)	184	13.7	175	12.3	176	14.4	153	13.8
ω_KDpd (%)	88.8	7.26	95.4	6.85	82.8	7.08	85.1	6.87
ω_Rpd (%)	80.8	8.14	88.9	8.29	105	8.51	91.6	8.83
殘差差異性								
Σ可加(g/L)	0.369	7.25	0.353	7.03	0.344	7.92	0.377	8.12
σ比例(%)	15.7	3.29	16.2	3.02	16.7	3.15	15.5	3.45

ALBN，针对上限值归一化的基线血清白蛋白；B2MG，基线β2-微球蛋白；M0，基线时的血清M蛋白；RSE，相对标准误差。

血清M蛋白和PFS的聯合建模

【0079】 根據貝葉斯資訊準則（BIC），使用血清M蛋白斜率的聯合模型優於所有依賴血清M蛋白的模型，並且與無關聯模型（即血清M蛋白與PFS之間沒有關聯的參數對數邏輯斯諦模型）相比，所述聯合模型降低196分。基於當前血清M蛋白值或累積血清M蛋白（血清M蛋白下面積）的可替代模型導致< 103的BIC改善。表F中提供了具有不同關聯函數的聯合模型的比較。在最好的最終聯合模型中，縱向模型仍然包括相同的

三個協變數；然而，只有漿細胞瘤的存在仍然保留於PFS部分中。**表G**中總結了用血清M蛋白斜率聯合模型獲得的參數估計值。它們對於固定效應和方差分量進行了相當好的估計且具有低相對標準誤差。

表F.無協變數和具有顯著協變數的PFS對數邏輯斯諦模型的參數估計值。通過Wald檢定計算協變數效應的p值。

	基礎模型		協變數模型		
固定的	估計值	RSE (%)	估計值	RSE (%)	P值 (Wald檢定)
Te (天 ⁻¹)	260	8.56	283	9.2	
S	1.42	8.65	1.51	0.966	
β1~PCYTOMA=Y			0.737	34.7	0.00457
β2~ALBN			-2.1	35.3	0.00281
β3~MPROT			0.472	33.5	0.00399

ALBN，針對上限值歸一化的基線血清白蛋白；MPROT，M蛋白；PCYTOMA，Y：漿細胞瘤的存在；PFS，無進展存活；RSE，相對標準誤差。

表G.最佳聯合最終模型的參數估計值（相對標準誤差%）

	參數估計值	相對標準誤差 (%)	p值 Wald檢定
固定效果			
縱向子模型			
M0 (g/L)	17	3.33	
β1~ ALBN	-1.41	15.8	2.34E-10
β2~ B2MG	0.331	17	3.88E-09
KL (天 ⁻¹)	0.00627	8.4	
β3~非IgG	0.55	27.5	0.000277
Kdi (L.mol ⁻¹ .天 ⁻¹)	0.0138	8.73	
Ri (天 ⁻¹)	0.00579	14.6	
KDpd (L.mol ⁻¹ .天 ⁻¹)	0.188	7.36	
Rpd (天 ⁻¹)	0.00952	10.6	
存活子模型			
Te (天 ⁻¹)	459	11.9	

S	2.33	9.75	
$\beta_4 \sim \text{PCYTOMA} = Y$	0.858	36.3	0.00591
$\beta_5 \sim \text{斜率M}$	11.9	7.66	4.46E-39
個體間差異性 標準差			
ω_{M0}	50.5	4.73	
ω_{KL}	88.7	6.76	
ω_{KDi}	61.9	9.7	
ω_{Ri}	105	9.76	
ω_{KDpd}	92	6.81	
ω_{Rpd}	110	9.33	
殘差差異性			
$\sigma_{\text{可加}} (\text{g/L})$	0.411	7.23	
$\sigma_{\text{比例}} (\%)$	15	3.65	

ALBN，針對上限值歸一化的基線血清白蛋白；B2MG，基線 β_2 -微球蛋白；M0，基線時的血清M蛋白，PCYTOMA，Y：漿細胞瘤的存在。

【0080】 在11.9時血清M蛋白斜率與PFS之間估計的關聯高，與IMWG標準一致，其中血清M蛋白回應於治療的降低是直接影響PFS的主要分量。因此，在初始反應的情況下，血清M蛋白降低與低於0的當前斜率相關，並且因此與降低的進展風險相關。圖2中說明了對於有或沒有PFS事件的六名代表性患者，血清M蛋白動力學、斜率與PFS之間的關係。在腫瘤生長期間（即當血清M蛋白斜率增加時），PFS概率增加。此外，發現基線協變數會改變血清M蛋白動力學和PFS的參數。

模型評價

【0081】 所述模型可以很好地捕獲各種血清M蛋白動力學模式，並且預測的PFS概率與進展或截尾事件的發生時間一致。圖3示出了使用與資料中相同的設計和患者特徵，通過在最終聯合模型下類比1000次臨床試驗，針對縱向和PFS模型生成的VPC圖。所述模型相當好地描述了觀察到的血清M蛋白和PFS資料，其中觀察到的中值通常包括在90%預測區間

中。然而，觀察到了不尋常的早期事件，因為所述模型沒有捕獲到在未實現PFS標準的情況下轉換療法的患者小組。最終聯合模型也很好地預測了各組之間觀察到的HR（圖4），其中觀察到的HR接近預測的中值HR。圖5A-圖5G中呈現了另外的擬合優度圖。

協變數效應的評估

【0082】 使用群體參數進行類比以對每個協變數的影響進行定量，並且在典型患者中進行視覺化（圖6）。對於連續協變數以及對於類別協變數的最常見類別（即IgG型），通過將其他協變數設置為其中值來單獨評估協變數的效應。對於第5-第95資料庫百分位元數內的差異，檢查連續協變數（即基線血清白蛋白和血清 β 2-微球蛋白）的效應。

【0083】 與IgG MM患者相比，非IgG MM患者在前60週的血清M蛋白動力學方面具有相似的行為，即使具有較高的艾薩妥昔單抗暴露，但是之後往往具有更快速的腫瘤再生長（即血清M蛋白的再增加）。與IgG MM患者相比，預測非IgG MM患者的PFS概率相似。

【0084】 基線白蛋白低且 β 2微球蛋白水準高的患者更有可能具有較高的基線血清M蛋白。然而，與其他患者相比，對M蛋白譜形狀的影響是腫瘤再生長略快，並且治療結束時略低。患有漿細胞瘤的患者在20週內共有相似的PFS譜，但是在80週後PFS概率往往較低，至多25%。

每月一次投予方案的模擬

【0085】 在1000項模擬試驗中，在Isa-Pd組中，6個月後有風險的患者（即截至6個月無進展的患者）的中值（最小值-最大值）數量是97（86-107）。與原始Isa-Pd組相比，在QW-Q2W的6個月後轉換為艾薩妥昔單抗每月一次投予方案的在6個月時有風險的患者中，預計中值（第5-

第95百分位數)進展提前2.29 (0.57-4.73) 週發生，並且預計HR更大 (0.7與0.66)。此外，當考慮到TTP標準 (即血清M蛋白增加 $> 25\%$ ，絕對增加 $> 5 \text{ g/L}$) 時，在原始Isa-Pd組中44/104 (42.3%) 名在6個月時無進展的患者的血清M蛋白會更快地再生長。對基線患者特徵的評價表明，這些受影響的患者在基線時具有較多的疾病負擔，即較高的血清M蛋白、較高的骨髓漿細胞 (BMPC) 和較差的預後特徵，諸如較長的從診斷到第一劑量的時間、較低的eGFR、較低的血清白蛋白和較高的血清 $\beta 2$ -微球蛋白以及較頻繁的R-ISS II/III期疾病 (80%與53.2%) (圖7)。相反，沒有早期進展風險的患者往往在基線時具有較低的腫瘤負荷 (較低的血清M蛋白、較低的BMPC) 和較好的預後特徵 (較高的eGFR和白蛋白、較低的 $\beta 2$ -微球蛋白、較頻繁的R-ISS I期)。此外，在6個月時，他們具有顯著較低的M蛋白 (中值，0.31與3.04 g/L) 和較穩定的反應，且血清M蛋白斜率接近0 (即M蛋白水準達到穩定階段；中值，-0.01與-0.06 g/L/天)，並且其中85%具有至少很好的部分反應的預測反應狀態。

d) 討論

【0086】 在MM環境中開發非線性聯合模型，因為聯合模型可以提供有效的估計值並且減少治療效果在事件時間和縱向標記二者上的偏差。我們首先開發使用血清M蛋白縱向資料的TGI模型，然後開發PFS模型。然後進行聯合建模以探索縱向血清M蛋白與PFS之間的最佳關聯。所述模型是基於來自ICARIA-MM的256/307名患者構建的，使用這些患者的血清M蛋白資料來評價治療反應。

【0087】 使用來自ICARIA-MM的縱向血清M蛋白資料，我們開發了來自Claret等人的TGI模型，並且將所述模型與Wang等人的模型進行了

比較，所述Wang等人的模型用於艾洛珠單抗加上來那度胺/地塞米松（ELOQUENT-2）數據[24,34]。我們選擇了Claret等人的模型，所述模型提供了更好的擬合，並且包括組合的泊馬度胺/地塞米松劑量和艾薩妥昔單抗PK暴露作為預測因子。這允許我們能夠使用此模型來類比其他投予方案下的血清M蛋白反應。此模型解釋了抗癌藥物治療中腫瘤進展的三個重要臨床特徵，包括腫瘤生長/血清M蛋白產生的動力學、抗腫瘤藥物作用和對藥物作用的抵抗。

【0088】此外，我們研究了許多基線協變數對血清M蛋白動力學和進展風險的影響。聯合模型中顯著的基線協變數是Ig MM類型、白蛋白、 β 2-微球蛋白和漿細胞瘤的存在。基線白蛋白低且 β 2微球蛋白水準高的患者更有可能在基線時具有較高的血清M蛋白。值得注意的是，這些實驗室測試是ISS和R-ISS分期系統的一部分，它們對於預後評估是相關的，因為具有較晚期（即ISS III期）的患者不太可能對治療有反應。漿細胞瘤的存在可能誘導較低的PFS概率，這與暴露-反應分析的結果一致[3]。此外，血清M蛋白暫態斜率與PFS相關，這符合IMWG標準，其中血清M蛋白回應於治療而降低是直接影響PFS的主要分量。

【0089】典型患者的模擬表明，與IgG MM患者相比，非IgG MM患者在前60週內對血清M蛋白動力學具有相似的行為，即使具有較高的穩態艾薩妥昔單抗暴露，但是之後往往具有較快的腫瘤再生長和相似的PFS。Ig MM類型也被確定為解釋艾薩妥昔單抗PK個體間差異性的主要因素，並且在IgG MM患者中清除更快。由於競爭保護IgG免于降解的新生Fc受體，IgG M蛋白水準升高可以導致基於IgG的單株抗體的清除率增加[35-37]。這導致與非IgG MM患者相比低兩倍的IgG MM穩態暴露。

【0090】然而，在暴露-反應分析中，Ig MM類型是ORR的預測因子，但是當模型中包括在4週時的C₈時不再顯著。此外，Ig MM類型在功效的單變數分析中不是顯著的協變數。最後，亞組分析顯示，Isa-Pd方案與Pd方案在IgG與非IgG患者的PFS或ORR方面的治療效果沒有顯著差異，其中對於IgG和非IgG患者二者均觀察到Isa-Pd相對於Pd提高的反應率[38]。用達雷木單抗也觀察到了相似的結果，因為在IgG患者中的線性清除率比非IgG患者高約110%，這導致在非IgG患者中在第1天/週期3的預測的谷血清濃度高70%[39]。儘管在IgG患者與非IgG患者之間的清除水準存在差異，但是這些群體的反應率相似。相似的ORR與我們的發現一致，其中非IgG類型影響血清M蛋白的生長速率，其對於前60週的血清M蛋白動力學具有相似的行為，並且此後再生長更快。因此，Ig MM類型（IgG與非IgG）對艾薩妥昔單抗暴露的影響似乎沒有臨床意義。

【0091】進一步應用基於ICARIA-MM資料確立的藥物-疾病建模平臺來預測在RRMM患者中在6個月的艾薩妥昔單抗QW-Q2W後使用假設的每月一次投予方案的影響。在仍接受治療的患者中，假設6個月後轉換為每月一次投予的類比預測了，與原始Isa-Pd組相比，進展提前2.3週發生，並且42.3%的患者具有更快的血清M蛋白再生長。儘管我們的患者數量有限，但是具有早期進展的受影響患者似乎在基線時具有較多的疾病負擔和較差的預後特徵。沒有早期進展風險的患者在基線時往往具有較低的腫瘤負荷和較好的預後特徵，並且在6個月時具有穩定的、至少很好的部分反應。

【0092】這些結果確認了經批准的艾薩妥昔單抗QW-Q2W投予方案，所述方案被選擇用於ICARIA-MM。

e) 總結和結論

【0093】 目的：向泊馬度胺/地塞米松（Pd）中添加艾薩妥昔單抗顯著地改善了患有復發/難治性多發性骨髓瘤（RRMM）的患者的無進展存活（PFS）。我們的目標是在3期ICARIA-MM試驗中表徵血清M蛋白動力學與PFS之間的關係，並且通過模擬評價艾薩妥昔單抗的可替代投予方案。

【0094】 方法：使用來自ICARIA-MM試驗的資料，所述試驗在256名可評價的RRMM患者中將與Pd組合的每週艾薩妥昔單抗10 mg/kg持續4週然後每2週（QW-Q2W）與Pd進行比較。開發了血清M蛋白動力學和PFS的聯合模型。然後進行試驗模擬，以評價在轉換為每月一次投予方案後是否維持功效。

【0095】 結果：所述模型將血清M蛋白的暫態變化（斜率）確定為PFS的最佳治療中預測因子，以及影響血清M蛋白動力學（白蛋白和β2微球蛋白對基線水準的影響；非IgG類型對生長速率的影響）和PFS（漿細胞瘤的存在）的基線患者特徵。試驗模擬表明，在6個月時轉換為每月一次的艾薩妥昔單抗方案將使中值PFS縮短2.3週，並且誘導42.3%的患者提前進展。

【0096】 結論：試驗模擬支持選擇已經批准的艾薩妥昔單抗10 mg/kg QW-Q2W方案，並且表明在6個月後轉換為每月一次方案可能會降低總體群體的臨床益處。然而，具有良好預後特徵和穩定的、很好的部分反應的患者可以在6個月後轉換為每月一次方案，而不會影響疾病進展的風險。

(f) 實例2和實例2A的參考文獻

1. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primer*. 2017;3: 17046.
2. Thai H-T, Liu L, Koiwai K, et al. Exposure-response analysis and disease modeling for selection of optimal dosing regimen of isatuximab as single agent in patients with multiple myeloma. European Hematology Association Annual Meeting 2019: Abstract PF645.
3. Rachedi F, Koiwai K, Gaudel-Dedieu N, et al. Exposure-response analyses and disease modeling for selection and confirmation of optimal dosing regimen of isatuximab in combination treatment in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):1897-1897.
4. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2019;394(10214):2096-2107.
5. Moreau P, Dimopoulos M-A, Mikhael J, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet* 2021;397(10292):2361-2371.
6. SARCLISA® (isatuximab-irfc) injection, for intravenous use. Prescribing Information. March 2021. <https://products.sanofi.us/Sarclisa/sarclisa.pdf>. Accessed June 16, 2021.
7. European Medicines Agency. Sarclisa, INN-Ixatuximab. Summary of

product characteristics. 2021.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_en.pdf. Accessed June 16, 2021.

8. Ribba B, Holford N, Magni P, et al. A review of mixed-effects models of tumor growth and effects of anticancer drug treatment used in population analysis. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*. 2014;3(5):113.

9. Bruno R, Bottino D, de Alwis DP, et al. Progress and opportunities to advance clinical cancer therapeutics using tumor dynamic models. *Clin Cancer Res*. 2020;26(8):1787-1795.

10. Desmée S, Mentré F, Veyrat-Follet C, Guedj J. Nonlinear mixed-effect models for prostate-specific antigen kinetics and link with survival in the context of metastatic prostate cancer: a comparison by simulation of two-stage and joint approaches. *AAPS J*. 2015;17(3):691-699.

11. Tardivon C, Desmée S, Kerioui M, et al. Association between tumor size kinetics and survival in patients with urothelial carcinoma treated with atezolizumab: implication for patient follow-up. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(4):810-820.

12. Desmée S, Guedj J, Veyrat-Follet C, Comets E. Mechanistic joint modelling for longitudinal PSA and survival data in advanced metastatic prostate cancer. Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe. 2017: Abstract 7154.

13. Thai H-T, Fau J, France M, Comets E, Veyrat-Follet C. Joint modeling of longitudinal tumor burden and time-to-event data to predict survival:

application to aflibercept in second line metastatic colorectal cancer. Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe. 2015: Abstract 3527.

14. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467-1473.

15. Chanu P, Claret L, Bruno R, Carpenter S, Woolridge J, Cronier D. PK/PD relationship of the monoclonal anti-BAFF antibody tabalumab in combination with bortezomib in patients with previously treated multiple myeloma: comparison of serum M-protein and serum free light chains as predictors of progression free survival. Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe. 2013: Abstract 2732.

16. Marchand M, Claret L, Losic N, Puchalski T, Bruno R. Population pharmacokinetics and exposure-response analyses to support dose selection of daratumumab in multiple myeloma patients. Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe. 2013: Abstract 2668.

17. Bruno R, Jonsson F, Zaki M, et al. Simulation of clinical outcome for pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with refractory multiple myeloma based on week 8 M-protein response. *Blood*. 2011;118(21):1881-1881.

18. Jonsson F, Ou Y, Claret L, et al. A Tumor growth inhibition model based on M-protein levels in subjects with relapsed/refractory multiple myeloma following single-agent carfilzomib use. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*. 2015;4(12):711-719.

19. Thai H-T, Liu L, Semiond D, et al. Model-based drug development to support isatuximab dosing regimen selection in Phase II multiple myeloma patients. Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe. 2016: Abstract 6018.
20. Fau J, El-Cheikh R, Brillac C, et al. Drug-disease interaction and time-dependent population pharmacokinetics of isatuximab in relapsed/refractory multiple myeloma patients. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*. 2020;9(11):649-658.
21. Jacqmin P, Snoeck E, Schaick EA van, et al. Modelling response time profiles in the absence of drug concentrations: definition and performance evaluation of the K-PD model. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2007;34(1):57-85.
22. Li Y, Xu Y, Liu L, Wang X, Palmisano M, Zhou S. Population pharmacokinetics of pomalidomide. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(5):563-572.
23. Spoorenberg SMC, Deneer VHM, Grutters JC, et al. Pharmacokinetics of oral vs. intravenous dexamethasone in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(1):78-83.
24. Claret L, Girard P, Hoff PM, et al. Model-based prediction of phase III overall survival in colorectal cancer on the basis of phase II tumor dynamics. *J Clin Oncol*. 2009;27(25):4103-4108.
25. Chanu P, Claret L, Marchand M, Losic N, Puchalski T, Bruno R. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic models to support dose

selection of daratumumab in multiple myeloma patients. Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe. 2014: Abstract 3281.

26. Jonsson F, Claret L, Knight R, et al. A longitudinal tumor growth inhibition model based on serum M-protein levels in patients with multiple myeloma treated by dexamethasone. Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe. 2010: Abstract 1705.

27. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood*. 2014;123(12):1826-1832.

28. Ayral G, Si Abdallah J, Magnard C, Chauvin J. A novel method based on unbiased correlations tests for covariate selection in nonlinear mixed effects models: The COSSAC approach. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*. 2021;10(4):318-329.

29. Lavielle M, Ribba B. Enhanced method for diagnosing pharmacometric models: random sampling from conditional distributions. *Pharm Res*. 2016;33(12):2979-2988.

30. Traynard P, Ayral G, Twarogowska M, Chauvin J. Efficient pharmacokinetic modeling workflow with the MonolixSuite: A case study of remifentanyl. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*. 2020;9(4):198-210.

31. Therneau TM, Grambsch PM, Fleming TR. Martingale-based residuals for survival models. *Biometrika*. 1990;77(1):147-160.

32. Cerou M, Lavielle M, Brendel K, Chenel M, Comets E. Development

and performance of npde for the evaluation of time-to-event models. *Pharm Res.* 2018;35(2).

33. Friberg L, de Greef R, Kerbusch T, Karlsson M. Modeling and simulation of the time course of asenapine exposure response and dropout patterns in acute schizophrenia. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;86(1):84-91.

34. Wang Y, Sung C, Dartois C, et al. Elucidation of relationship between tumor size and survival in non-small-cell lung cancer patients can aid early decision making in clinical drug development. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;86(2):167-174.

35. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* 2017;6(9):576-588.

36. Xu XS, Schechter JM, Jansson R, Yan X. Response to “The role of FcRn in the pharmacokinetics of biologics in patients with multiple myeloma.” *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(6):905.

37. Jacobs J, Mould D. The role of FcRn in the pharmacokinetics of biologics in patients with multiple myeloma. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(6):903-904.

38. Food and Drug Administration Center For Drug Evaluation And Research. BLA Multi-disciplinary Review and Evaluation BLA 761113 Sarclisa (isatuximab). 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/761113Orig1s000MultidisciplineR.pdf. Accessed June 16, 2021.

39. Yan X, Clemens PL, Puchalski T, et al. Influence of disease and

patient characteristics on daratumumab exposure and clinical outcomes in relapsed or refractory multiple myeloma. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(4):529-538.

實例2A：實例2的補充資訊

艾薩妥昔單抗的藥動學模型

[(0097)] 艾薩妥昔單抗的結構藥動學模型的方程式如下：

$$\frac{dA_{ic}}{dt} = k_{12} * A_{ic} + k_{21}A_{ip} - \frac{CLlin(t)}{V_{ic}} * A_{ic} - \frac{V_m}{K_m + C_{ic}} * A_{ic} + In(t)$$

$$\frac{dA_{ip}}{dt} = k_{12} * A_{ic} - k_{21}A_{ip}$$

$$CLlin = CLinf * \exp\left(CLm * \left(1 - \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{t - \gamma}{KCL}\right)}\right)\right)$$

其中 A_{ic} 、 C_{ic} 和 V_{ic} 是艾薩妥昔單抗在中央區室中的分佈的量、濃度和體積， A_{ip} 和 V_{ip} 是艾薩妥昔單抗在外周區室中的分佈的量和體積， k_{12} 和 k_{21} 是中央區室與外周區室之間的一級速率常數， V_m 和 K_m 是Michaelis-Menten參數，其中 K_m 表示消除速率是最大值（ V_m ）一半時的藥物濃度，並且 $In(t)$ 是輸注速率。在線性清除率（CLlin）的時間變化函數中， CL_{inf} 是在穩態時的線性CL， CL_m 是隨時間變化的CL的最大變化， KCL 是清除率降低最大減少的一半的時間；並且 γ 是描述S形程度度（sigmoidicity degree）的形狀參數。

泊馬度胺和地塞米松的K-PID模型

[(0098)] 通過具有推注輸入的簡單虛擬的一個區室描述組合的泊馬度胺（p）和地塞米松（d）的動力學，如以下詳述：

$$\frac{dA_p}{dt} = -KDE_p * A_p$$

$$\frac{dA_d}{dt} = -KDE_d * A_d$$

其中 KDE_p 和 KDE_d 分別表示泊馬度胺和地塞米松的消除速率常數。

聯合模型的Mixtran代碼

【0099】 模型描述：M蛋白和無進展存活（PFS）的聯合模型

Isa的PK、Pom Dex的K-PD

以及參數： $M_0, K_L, K_{Di}, R_i, K_{Dpd}, R_{pd}, T_e, s, E, \beta$

[LONGITUDINAL]

input = 1Ri,KDpd,Rpd,Te,s,E,beta,CLinf,CLm,KCL,gamma,V,Q,V2,Vm,Km,Tstart

CLinf={use=regressor}

CLm={use=regressor}

KCL={use=regressor}

gamma={use=regressor}

V={use=regressor}

Q={use=regressor}

V2={use=regressor}

Vm={use=regressor}

Km={use=regressor}

Tstart={use=regressor}

PK:

compartment(cmt=1,amount=Aic,volume=V)

iv(cmt=1,adm=1)

compartment(cmt=2,amount=Aip,volume=V2)

compartment(cmt=3,amount=Ap)

iv(adm=3,cmt=3)

compartment(cmt=4,amount=Ad)

iv(adm=4,cmt=4)

方程式：

odeType=stiff

;Initial conditions

t_0 = 0

Aic_0 = 0

Aip_0 = 0

Ap_0 = 0

Ad_0 = 0

M_0 = M0

k12 = Q/V

k21 = Q/V2

Cic = Aic/V

ddt_Aic = - 1/V*CLinf*(exp(CLm*(1 - 1/((KCL/t)^gamma + 1)))) * Aic - Vm * Aic / (Km + Cic) - k12 * Aic + k21 * Aip

ddt_Aip = k12 * Aic - k21 * Aip

KDEp=3.51

KDEd=2.42

ddt_Ap=-KDEp*Ap

ddt_Ad=-KDEd*Ad

MW_ISA=150000

MW_POM=273.24

MW_DEX=392.46

$C_p = A_p / (58.3 * 0.73); V/F = 58.3 \quad F = 0.73$

$C_d = A_d / 76.3$

$C_{iM} = C_{ic} / MW_ISA * 1000 ; M$

$C_{pM} = C_p / MW_POM * 1000 ; M$

$C_{dM} = C_d / MW_DEX * 1000 ; M$

if $M < 150$

$dM = KL * M - K_{Di} * \exp(-R_i * t) * C_{iM} * M - K_{Dpd} * \exp(-R_{pd} * t) * (C_{pM} + C_{dM}) * M$

else

$dM = 0$

end

$ddt_M = dM$

$SlopeM = dM$

if $t < T_{start}$

$haz = 0$

else

$haz = s / T_e * (t / T_e)^{(s-1)} / (1 + (t / T_e)^s) * E * \exp(beta * SlopeM)$

end

$ddt_H = haz$

$S = \exp(-H)$

DEFINITION:

PFS = {type=event,

maxEventNumber=1,

rightCensoringTime=540,

hazard=haz}

OUTPUT:

output={M,PFS}

【0100】 除非明確指示相反含義，否則本文所述的每個實施例可以與其他任何一個或多個實施例組合。特別地，除非明確指示相反含義，否則指示為較佳或有利的任何特徵或實施例可以與指示為較佳或有利的其他任何一個或多個特徵或一個或多個實施例組合。

【0101】 本申請中引用的所有參考文獻均以引用的方式明確地併入本文。

【序列表】

<110> 賽諾菲-安萬特美國有限責任公司(SANOFI-AVENTIS U.S. LLC)

<120> 艾薩妥昔單抗用於治療多發性骨髓瘤的用途

<130> 18395-20335.41

<140> 尚未分配

<141> 同時隨同提交

<150> US 63/109,305

<151> 2020-11-03

<150> US 63/239,108

<151> 2021-08-31

<160> 11

<170> 用於Windows的FastSEQ 4.0版

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構建體

<400> 1

Asp Tyr Trp Met Gln
1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構建體

<400> 2

Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 3
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 3
Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 4
Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val Val Ala
1 5 10

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 5
Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 6
Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr Thr
1 5

<210> 7
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 7
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Ala Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 8
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 8
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60
Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 9
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 9
Asp Ile Val Met Ala Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60
Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 10
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 10
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Ala Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly

<210> 11
<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構建體

<400> 11

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60
Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種治療患有多發性骨髓瘤的人個體的方法，所述方法包括：

在第一個一月週期以10 mg/kg的每週劑量向所述個體投予艾薩妥昔單抗；

在所述第一個一月週期後在一月週期中每兩週一次以10 mg/kg的劑量投予所述艾薩妥昔單抗，持續至少11個週期；以及

在所述至少11個週期後以10 mg/kg的每月劑量投予所述艾薩妥昔單抗，持續一個或多個另外的一月週期。

【請求項2】

一種治療患有多發性骨髓瘤的人個體的方法，所述方法包括：

在第一個一月週期以10 mg/kg的每週劑量向所述個體投予抗CD38抗體；

在所述第一個一月週期後在一個或多個一月週期中每兩週一次以10 mg/kg的劑量投予所述抗CD38抗體，直到所述個體實現至少很好的部分反應（VGPR）的反應；以及

在所述個體實現所述至少VGPR的反應後，每月一次以10 mg/kg的劑量投予所述抗CD38抗體，持續一個或多個另外的一月週期。

【請求項3】

一種治療患有多發性骨髓瘤的人個體的方法，所述方法包括：

在第一個一月週期以10 mg/kg的每週劑量向所述個體投予抗CD38抗體；

在所述第一個一月週期後在一個或多個一月週期中每兩週一次以

10 mg/kg的劑量投予所述抗CD38抗體；

在所述第一個一月週期後在所述一個或多個一月週期期間的一個或多個時間點測量所述個體對所述治療的反應，並且選擇具有至少很好的部分反應（VGPR）的個體；以及

每月一次以10 mg/kg的劑量向所述選擇的個體投予所述抗CD38抗體，持續一個或多個另外的一月週期。

【請求項4】

一種治療患有多發性骨髓瘤的人個體的方法，所述方法包括：

在投予抗CD38抗體之前的第一時間點測量所述個體的血清和尿M蛋白；

在第一個一月週期以10 mg/kg的每週劑量向所述個體投予所述抗CD38抗體；

在所述第一個一月週期後在一個或多個一月週期中每兩週一次以10 mg/kg的劑量投予所述抗CD38抗體；

在所述第一個一個月週期後在至少一個或多個一月週期期間的第二時間點測量所述個體的血清和/或尿M蛋白，以及

如果 (a) 如與所述個體在所述第一時間點的血清M蛋白水準相比，所述個體在第二時間點的血清M蛋白水準降低至少90%並且 (b) 所述個體在所述第二時間點的尿M蛋白水準小於100 mg/24小時，則以10 mg/kg的每月劑量投予所述抗CD38抗體，持續一個或多個另外的一月週期。

【請求項5】

一種治療患有多發性骨髓瘤的人個體的方法，所述方法包括：

在投予抗CD38抗體之前測量所述個體的血清和/或尿M蛋白水準；

在第一個一月週期以10 mg/kg的每週劑量向所述個體投予所述抗CD38抗體；

在所述第一個一月週期後在一個或多個一月週期中每兩週一次以10 mg/kg的劑量投予所述艾薩妥昔單抗，直到 (a) 與投予所述抗CD38抗體之前的血清M蛋白水準相比，所述個體的血清M蛋白水準降低至少90%，並且 (b) 所述個體的尿M蛋白水準小於100 mg/24小時；以及

在 (a) 確定如與在所述第一時間點的所述個體的血清M蛋白水準相比，所述個體的血清M蛋白水準降低至少90%，並且 (b) 確定所述個體的尿M蛋白水準小於100 mg/24小時後，每月一次以10 mg/kg的劑量投予所述抗CD38抗體，持續一個或多個另外的一月週期。

【請求項6】

如請求項5所述的方法，其中在每個28天週期一次以10 mg/kg的劑量投予所述抗CD38抗體之前， (a) 所述個體的血清M蛋白水準的降低和 (b) 小於100 mg/24小時的所述個體的尿M蛋白水準維持至少約12個月。

【請求項7】

如請求項2或3所述的方法，其中所述對治療的反應是通過評估所述一個或多個個體的血液和/或尿液中的M蛋白水準來測量的。

【請求項8】

如請求項5、6和7中任一項所述的方法，其中所述血液和/或尿液中的M蛋白水準是經由免疫固定和/或電泳評估的。

【請求項9】

如請求項2、3、7和8中任一項所述的方法，其中在每月一次投予所述抗CD38抗體持續一個或多個一月週期之前，所述至少VGPR的反應維持至少約6個月。

【請求項10】

如請求項9所述的方法，其中在每月一次投予所述抗CD38抗體持續一個或多個一月週期之前，所述至少VGPR的反應維持至少約12個月。

【請求項11】

如請求項2-10中任一項所述的方法，其中在每月一次投予所述抗CD38抗體持續一個或多個另外的一月週期之前，在所述一個或多個一月週期中每兩週一次以10 mg/kg的劑量投予所述抗CD38抗體，持續至少11個週期。

【請求項12】

如請求項1-11中任一項所述的方法，其中在每月一次投予所述抗CD38抗體持續一個或多個另外的一月週期之前，在一個或多個一月週期中每隔一週一次以10 mg/kg的劑量投予所述抗CD38抗體，持續至少23個週期。

【請求項13】

如請求項1-12中任一項所述的方法，其中所述治療延長所述個體的無進展存活（PFS）。

【請求項14】

如請求項2-4和9-13中任一項所述的方法，其中所述抗CD38抗體包含（a）重鏈可變結構域（VH），所述重鏈可變結構域包含：含有胺基酸序列 DYWMQ（SEQ ID NO: 1）的CDR-H1、含有胺基酸序列

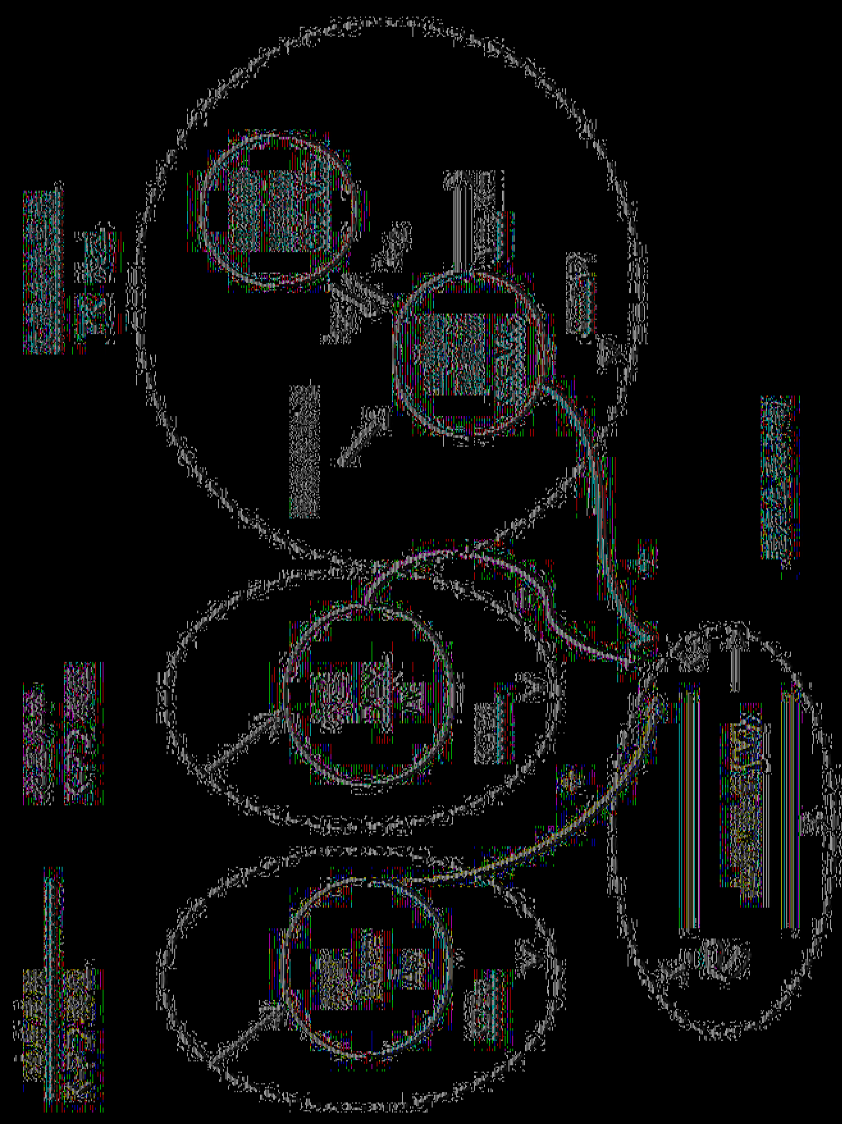
TIYPGDGDGTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2) 的CDR-H2和含有胺基酸序列GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3) 的CDR-H3，以及 (b) 輕鏈可變結構域 (VL)，所述輕鏈可變結構域包含：含有胺基酸序列KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4) 的CDR-L1、含有胺基酸序列SASYRYI (SEQ ID NO: 5) 的CDR-L2和含有胺基酸序列QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6) 的CDR-L3。

【請求項15】

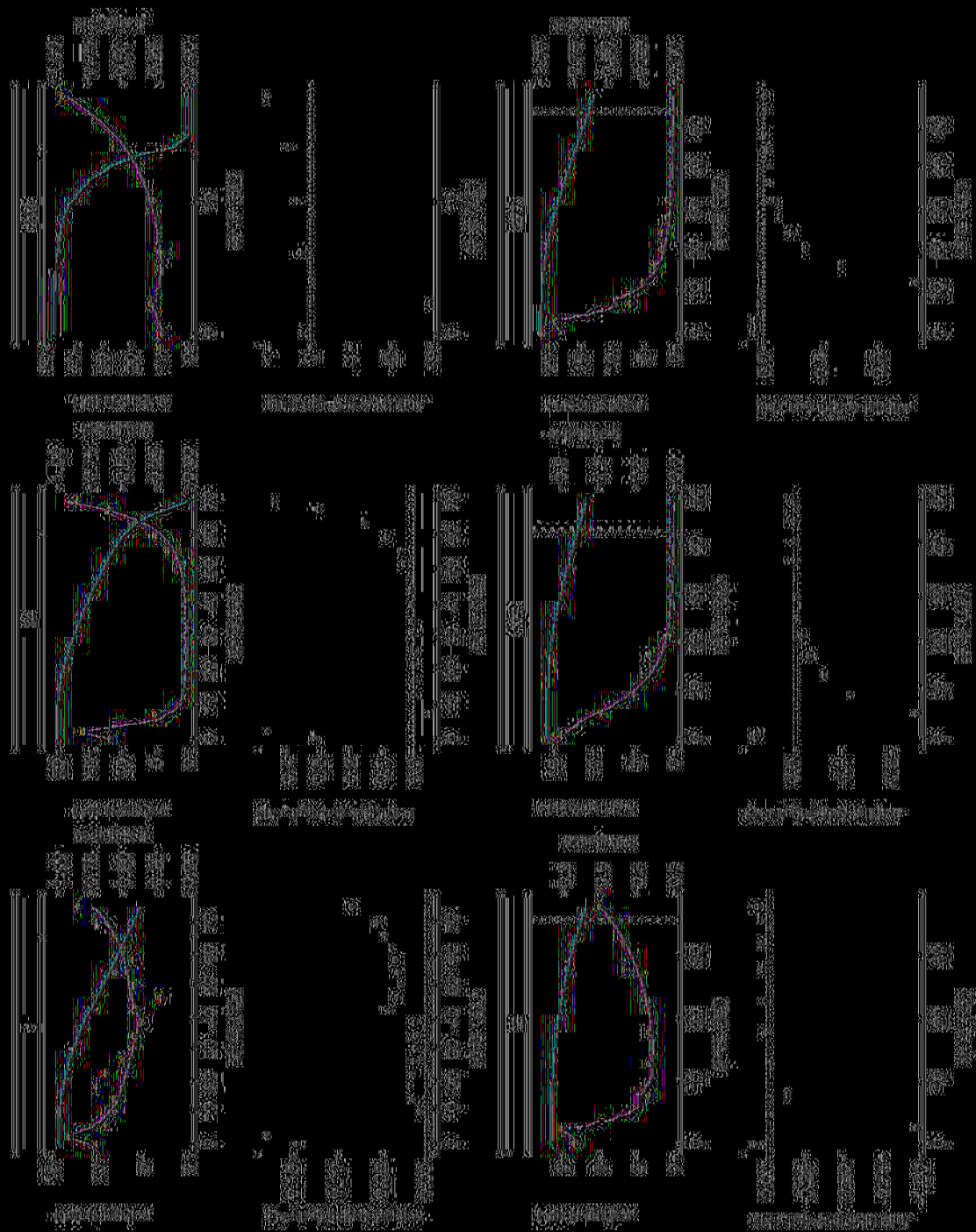
如請求項2-4和9-14中任一項所述的方法，其中所述抗CD38抗體包含含有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的重鏈可變區 (VH) 和含有SEQ ID NO: 8或SEQ ID NO: 9的胺基酸序列的輕鏈可變區 (VL)。

【請求項16】

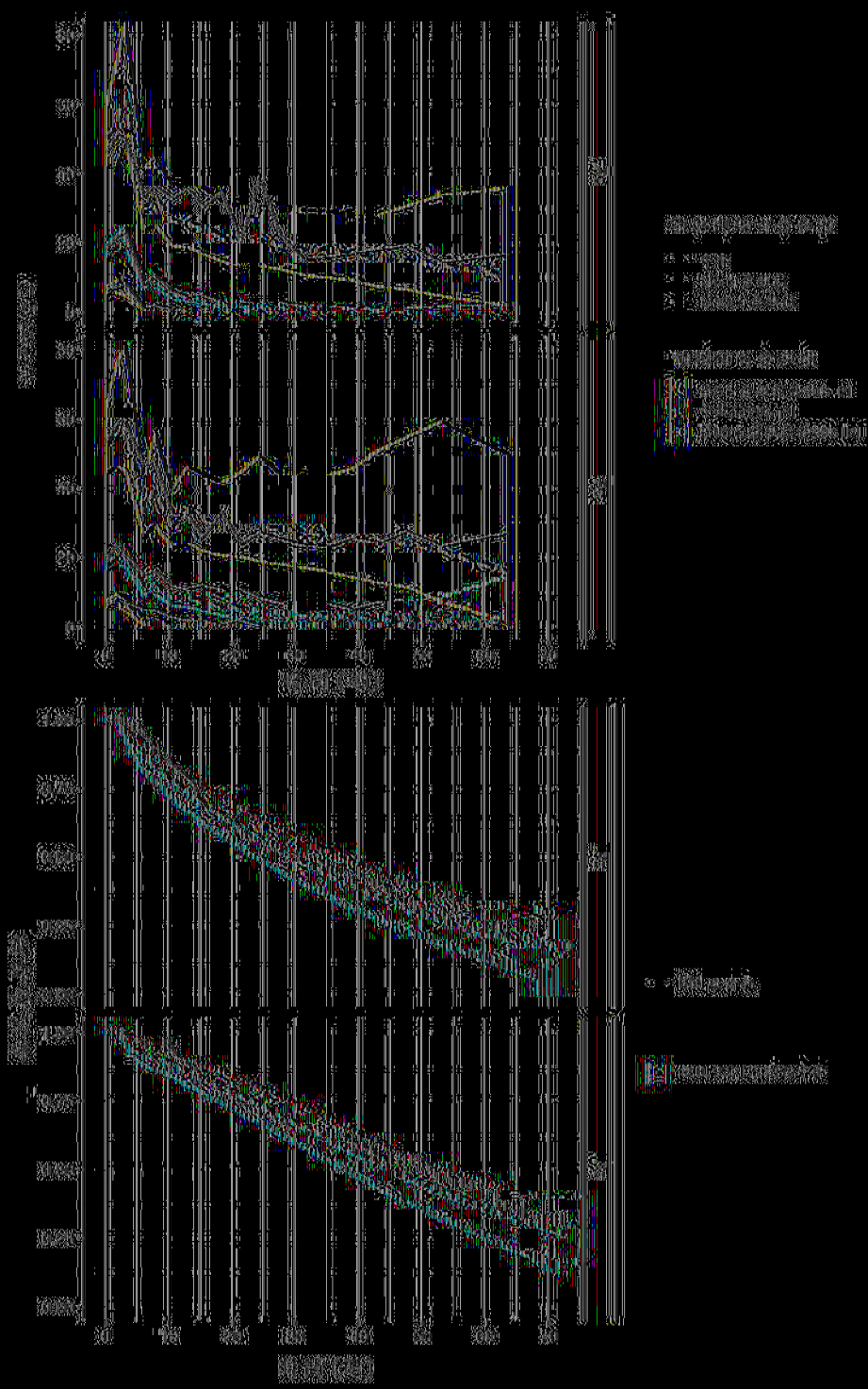
如請求項2-4和9-15中任一項所述的方法，其中所述抗CD38抗體是艾薩妥昔單抗。



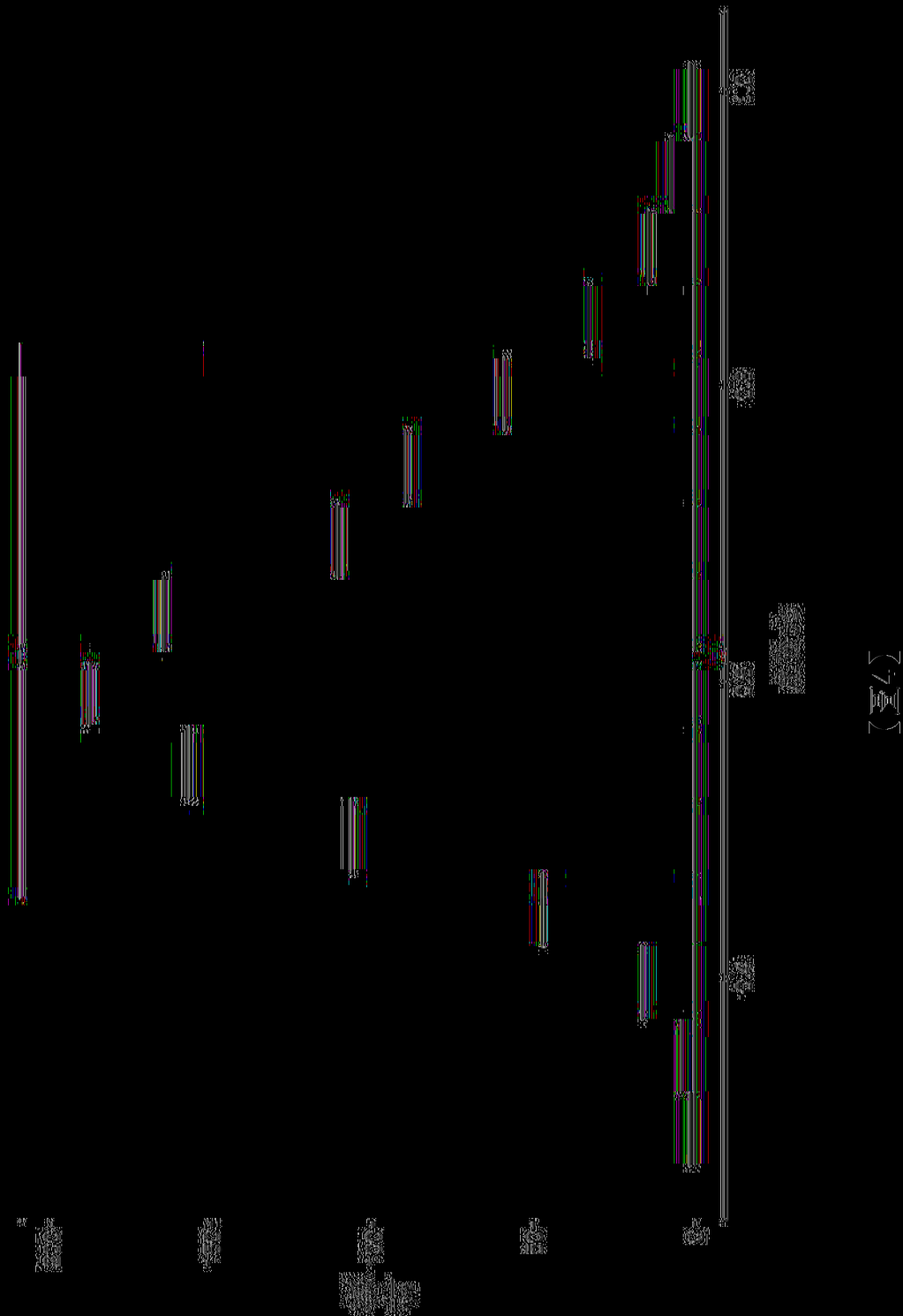
【圖1】

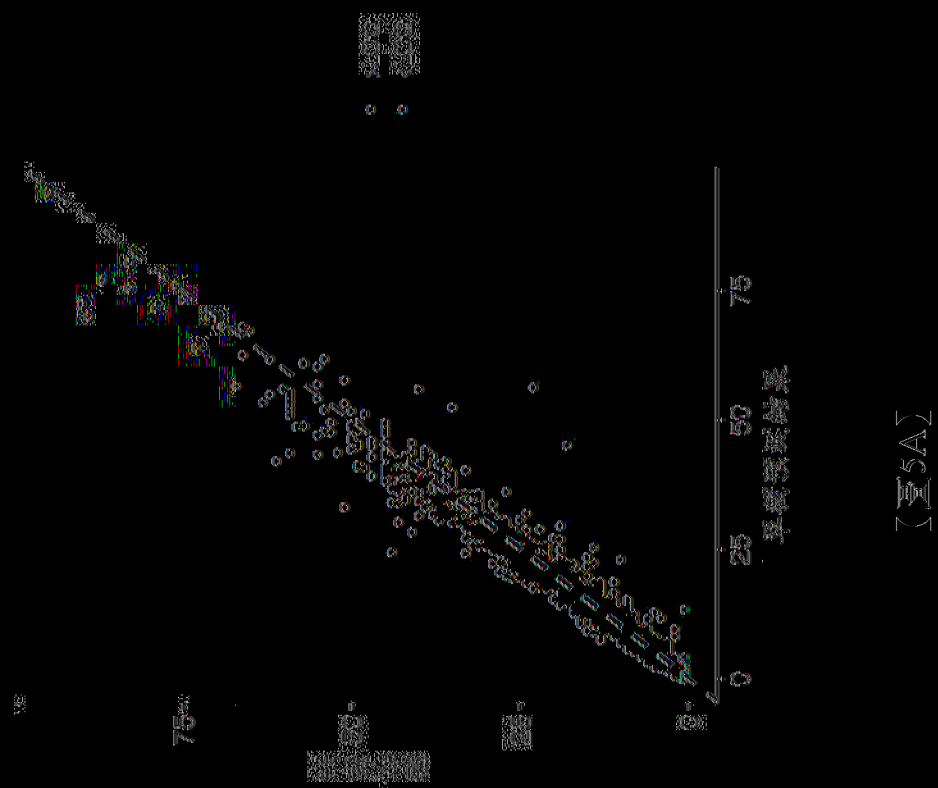


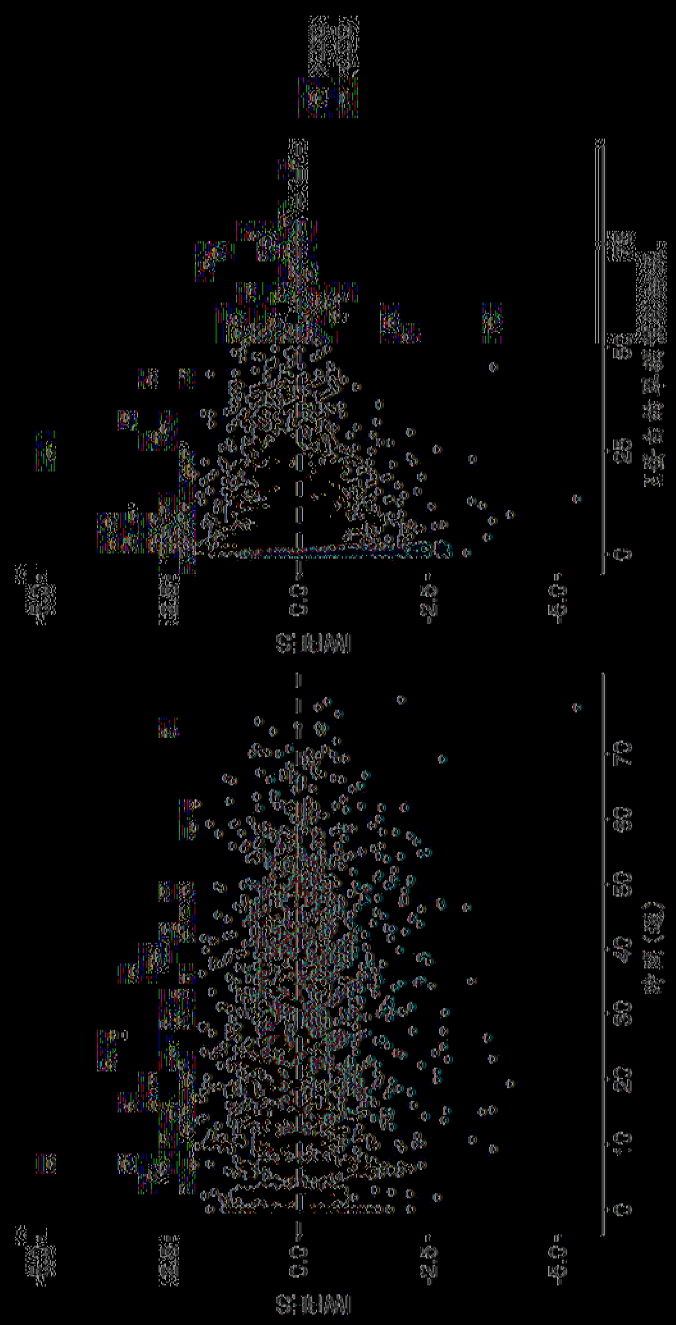
[圖2]



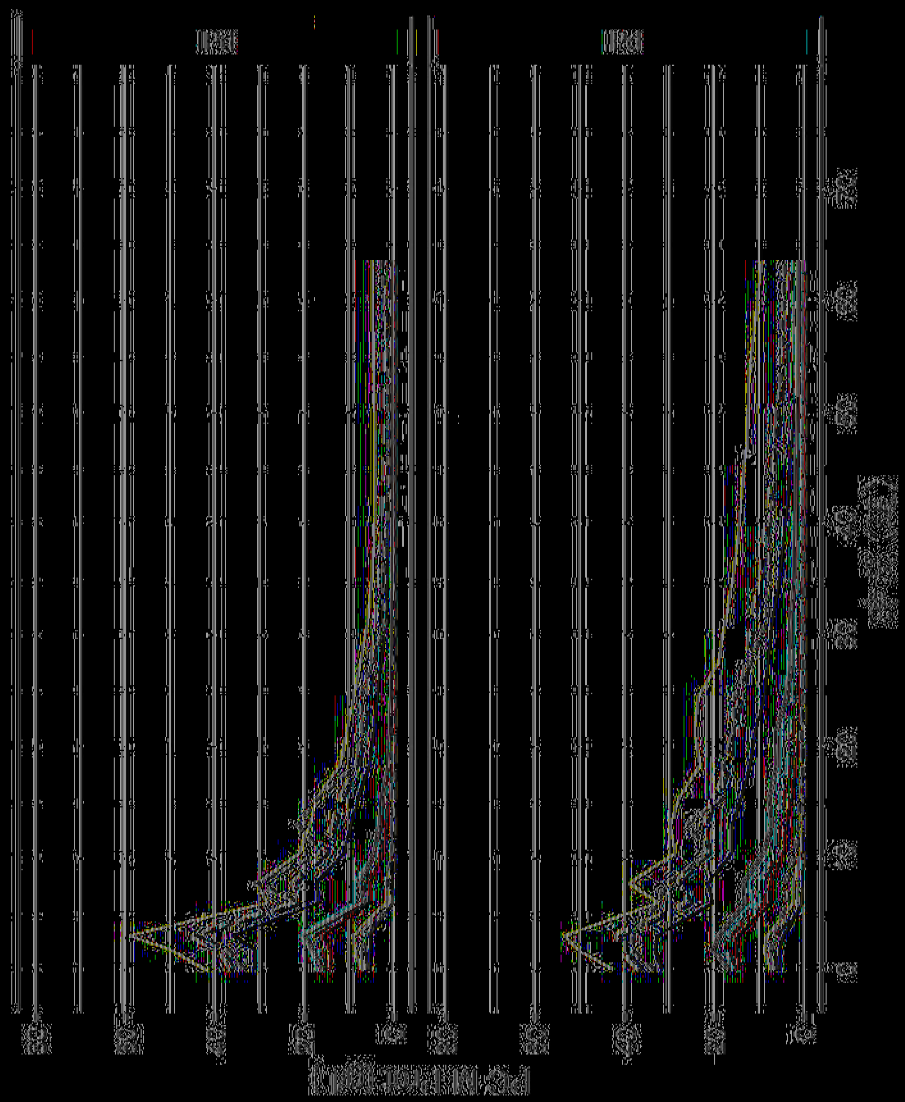
(圖3)



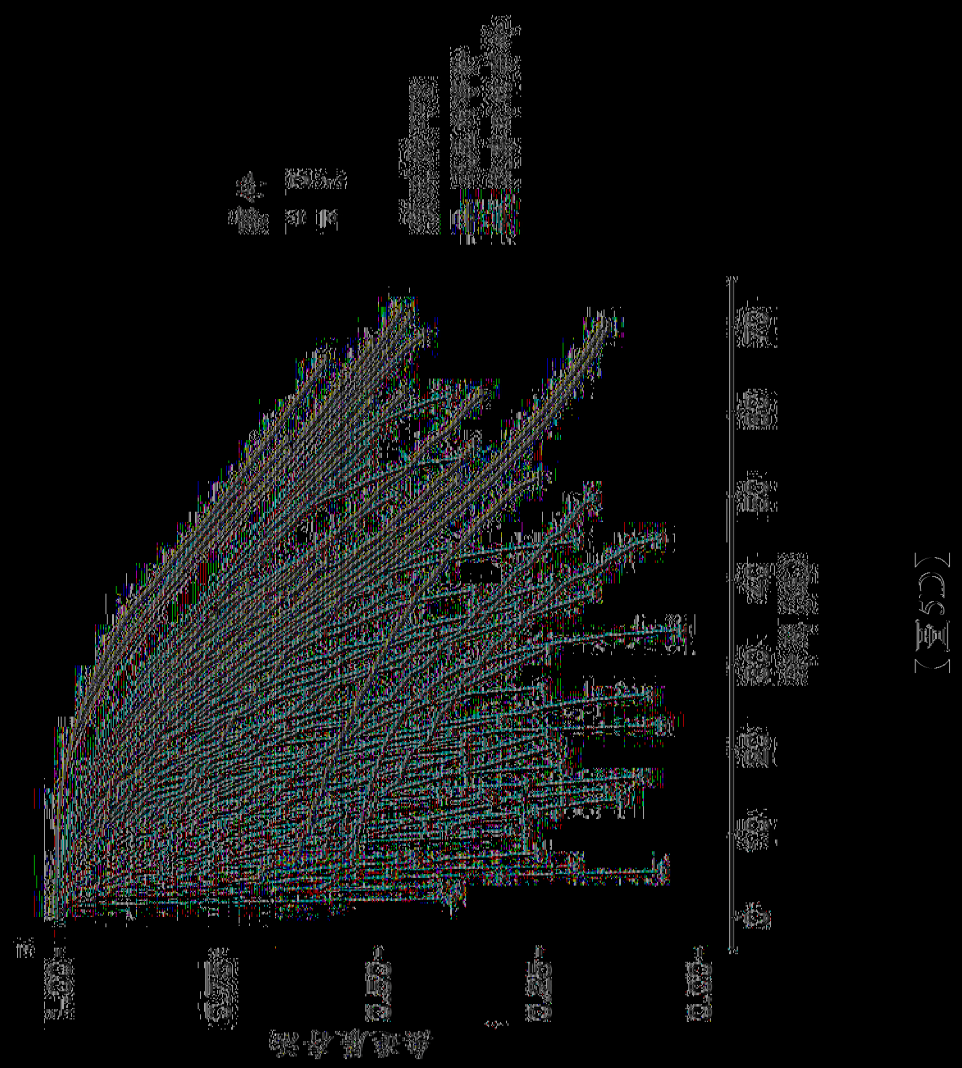


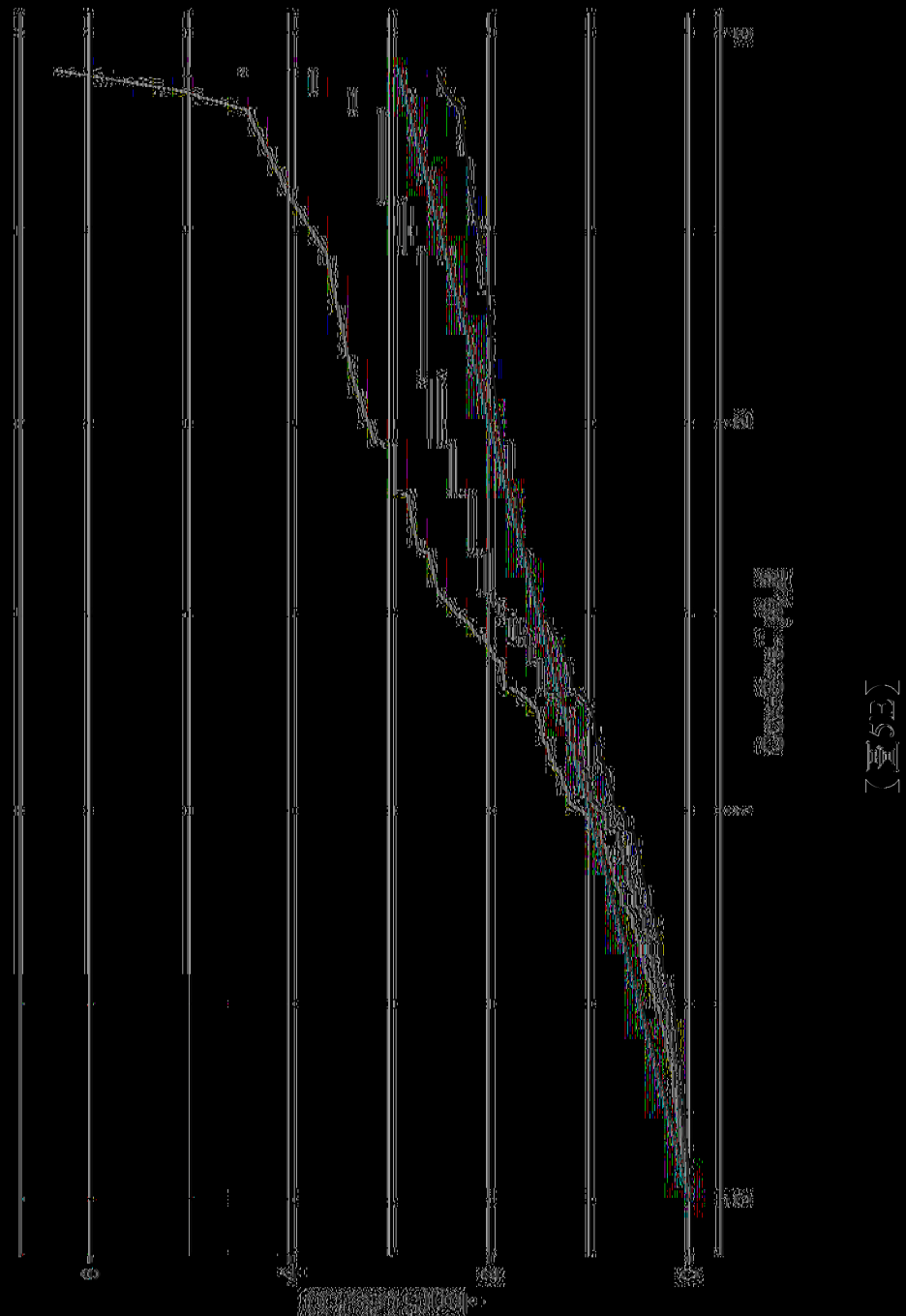


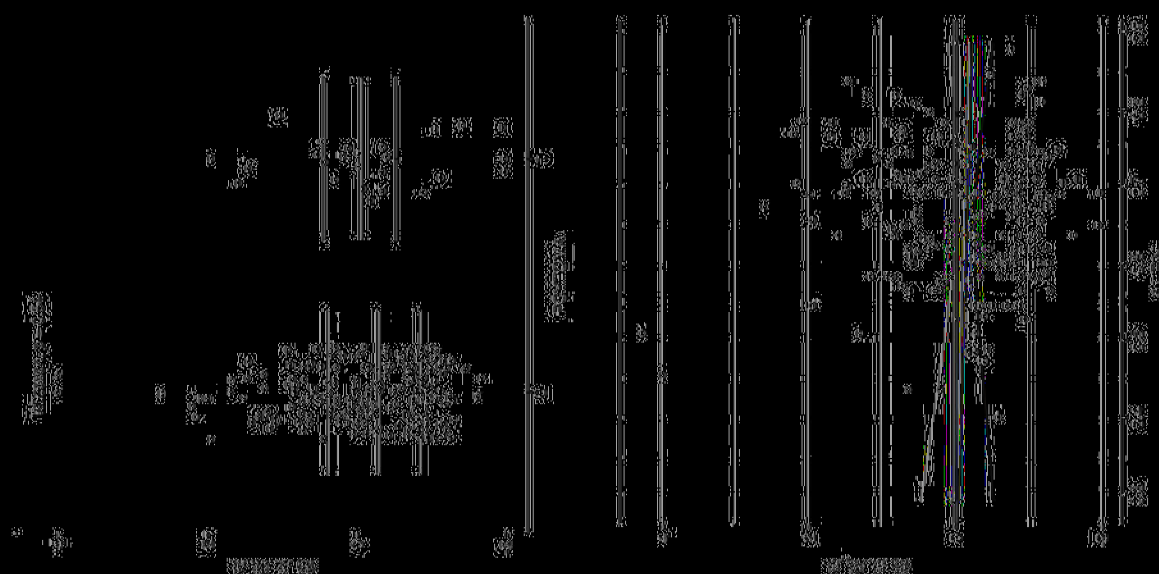
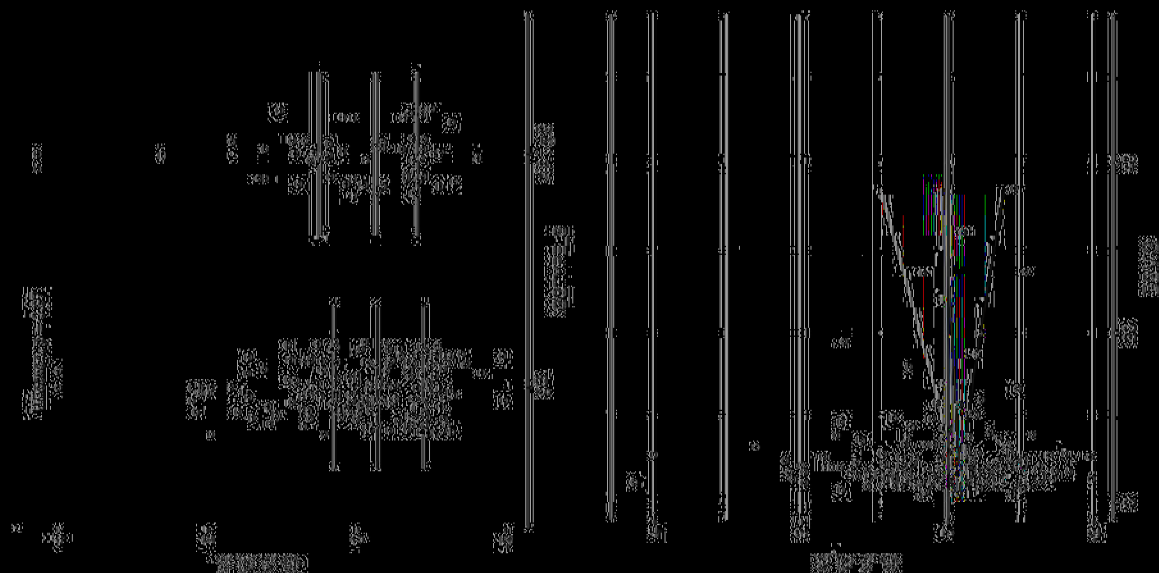
[圖53]



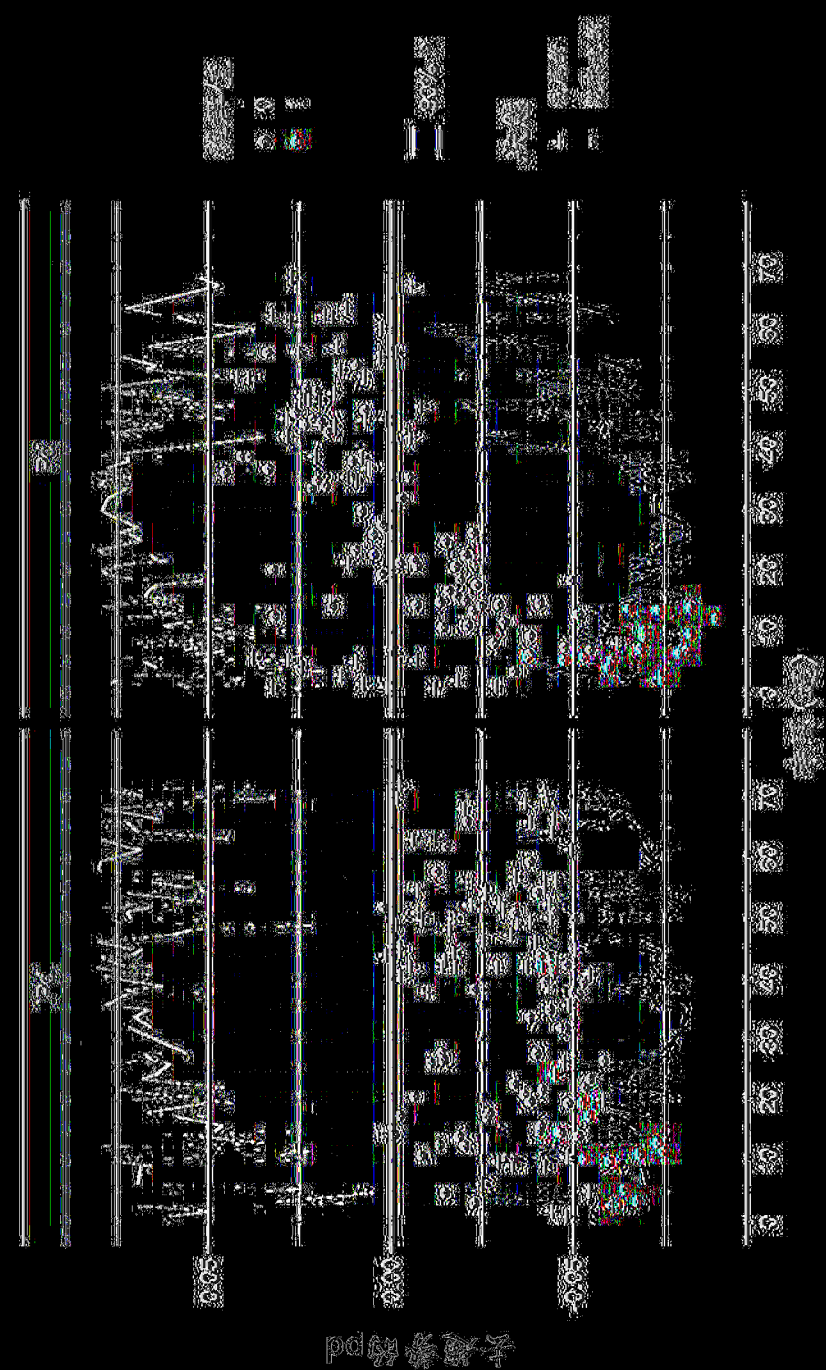
[圖 5C]





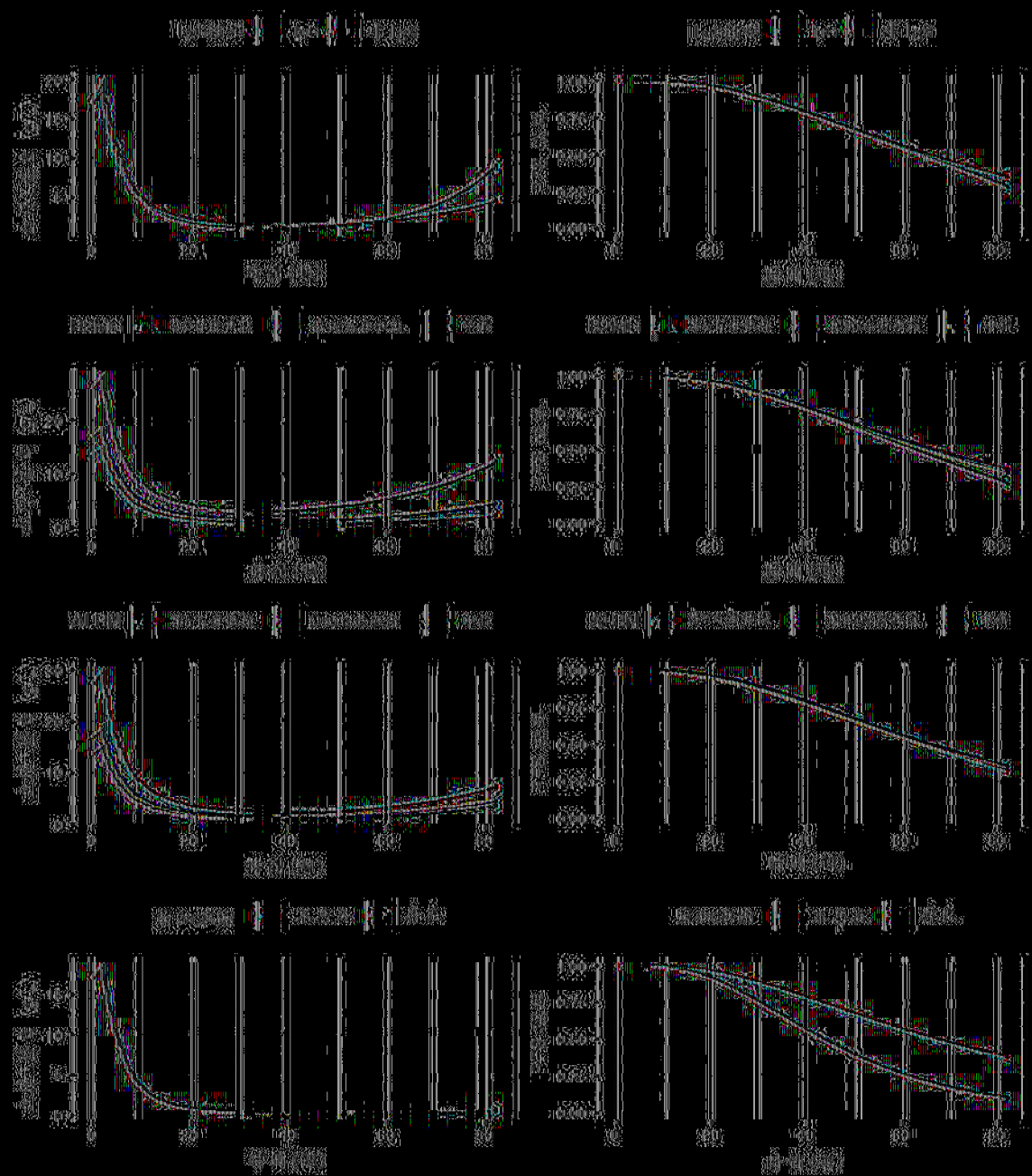


(圖 53)



[5C]

圖 5C



(圖6)

