



(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 202317084 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：111125748

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 07 月 08 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/216 (2006.01)**A61K31/573 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/07/08

英國

2109894.2

2021/09/10

英國

2112976.2

(71)申請人：瑞典商腫瘤多肽股份公司 (瑞典) ONCOPEPTIDES AB (SE)

瑞典

(72)發明人：林德柏格 賈克伯 LINDBERG, JAKOB (SE)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：10 共 79 頁

(54)名稱

新穎治療

(57)摘要

本發明係關於一種美氟芬（黴法蘭氟苯醯胺；L-黴法蘭基-4-氟-L-苯丙胺酸乙酯）或其鹽之尤其有利的新治療用途：其用於在多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤，該患者具有以下情況：

- 尚未接受幹細胞移植；或
- 已在至少 5 年前接受過幹細胞移植；或
- 為 75 歲或更大；或
- 尚未接受幹細胞移植且為 75 歲或更大，或已在至少 5 年前接受過幹細胞移植且為 75 歲或更大；或
- 已接受過幹細胞移植且疾病隨後在該移植之後至少 36 個月有進展。

本發明人已發現，美氟芬且尤其美氟芬與地塞米松之組合出人意料地對治療或預防此等患者中之多發性骨髓瘤有效。更特定言之，本發明人已發現，與針對此等患者群體中之多發性骨髓瘤的其他治療相比，美氟芬展現優異的抗贅生活性。

The present invention relates to a particularly advantageous new therapeutic use of melflufen (melphalan flufenamide; L-melphalanyl-4-fluoro-L-phenylalanine ethyl ester), or a salt thereof: in the treatment or prophylaxis of multiple myeloma in a patient having multiple myeloma who:

- has not received a stem cell transplant; or
- has received a stem cell transplant that was at least 5 years ago; or
- is 75 years old or older; or
- has not received a stem cell transplant and is 75 years old or older, or has received a stem cell transplant that was at least 5 years ago and is 75 years old or older; or
- has received a stem cell transplant and the disease subsequently progressed at least 36 months after the transplant.

The inventors have found that melflufen, and in particular melflufen in combination with dexamethasone, is surprisingly effective for the treatment or prophylaxis of multiple myeloma in these patients. More

particularly, the present inventors have found that melflufen demonstrates superior anti-neoplastic activity in comparison to other treatments for multiple myeloma in these patient populations.

指定代表圖：

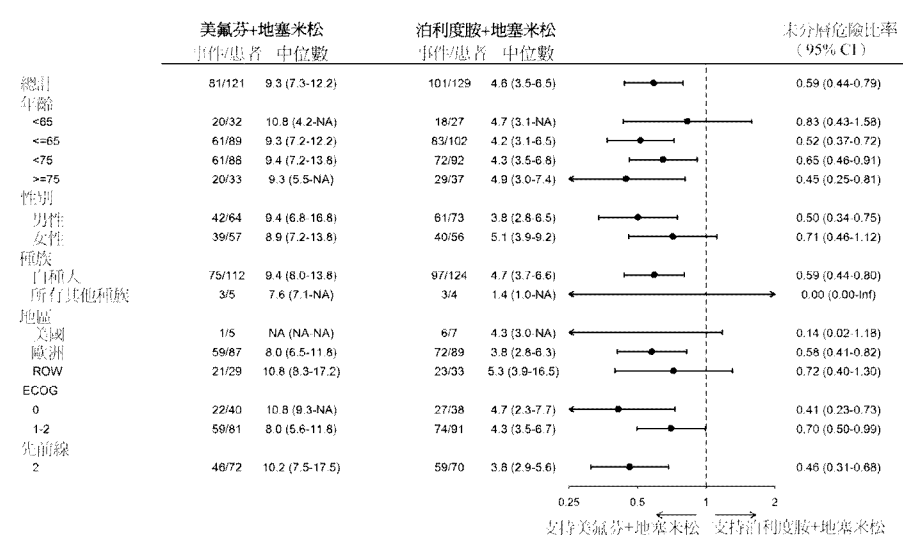


圖1

【發明摘要】

【中文發明名稱】 新穎治療

【英文發明名稱】 NOVEL TREATMENTS

【中文】

本發明係關於一種美氟芬（黴法蘭氟苯醯胺；L-黴法蘭基-4-氟-L-苯丙胺酸乙酯）或其鹽之尤其有利的新治療用途：其用於在多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤，該患者具有以下情況：

- 尚未接受幹細胞移植；或
- 已在至少5年前接受過幹細胞移植；或
- 為75歲或更大；或
- 尚未接受幹細胞移植且為75歲或更大，或已在至少5年前接受過幹細胞移植且為75歲或更大；或
- 已接受過幹細胞移植且疾病隨後在該移植之後至少36個月有進展。

本發明人已發現，美氟芬且尤其美氟芬與地塞米松之組合出人意料地對治療或預防此等患者中之多發性骨髓瘤有效。更特定言之，本發明人已發現，與針對此等患者群體中之多發性骨髓瘤的其他治療相比，美氟芬展現優異的抗贅生活性。

【英文】

The present invention relates to a particularly advantageous new therapeutic use of melflufen (melphalan flufenamide; L-melphalanyl-4-fluoro-L-phenylalanine ethyl ester), or a salt thereof: in the treatment or prophylaxis of multiple myeloma in a patient having multiple myeloma who:

- has not received a stem cell transplant; or
 - has received a stem cell transplant that was at least 5 years ago; or
 - is 75 years old or older; or
 - has not received a stem cell transplant and is 75 years old or older, or has received a stem cell transplant that was at least 5 years ago and is 75 years old or older;
- or
- has received a stem cell transplant and the disease subsequently progressed at least 36 months after the transplant.

The inventors have found that melflufen, and in particular melflufen in combination with dexamethasone, is surprisingly effective for the treatment or prophylaxis of multiple myeloma in these patients. More particularly, the present inventors have found that melflufen demonstrates superior anti-neoplastic activity in comparison to other treatments for multiple myeloma in these patient populations.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 新穎治療
【英文發明名稱】 NOVEL TREATMENTS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種美氟芬（ melflufen ）（ 黴法蘭氟苯醯胺（ melphalan flufenamide ）； L-黴法蘭基-4-氟-L-苯丙胺酸乙酯）或其鹽之尤其有利的新治療用途，其用於在多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤，該患者具有以下情況：

- 尚未接受幹細胞移植；或
- 已在至少5年前接受過幹細胞移植；或
- 為75歲或更大；或
- 尚未接受幹細胞移植且為75歲或更大，或已在至少5年前接受過幹細胞移植且為75歲或更大；或
- 已接受過幹細胞移植且疾病隨後在該移植之後至少36個月有進展。

【先前技術】

【0002】 多發性骨髓瘤（ multiple myeloma ， MM ）為分化型漿細胞之惡性癌症。其由骨髓中漿細胞之純系增殖及過量單株免疫球蛋白（通常為IgG或IgA型或自由尿輕鏈[副蛋白、M蛋白或M組分]）之產生界定特徵。復發性-頑抗性多發性骨髓瘤（ relapsed-refractory multiple myeloma ， RRMM ）為多發性骨髓瘤的特定亞型，且可定義為最初對治療起反應但在復發之後對治療無反應之多發性骨髓瘤。

【0003】 MM為第二最常見的惡性血液病，且每年在美國診斷出接近

24,000名骨髓瘤患者。MM患者可能經歷顯著生活品質下降，包括骨痛、骨折、疲乏、貧血、感染、高鈣血症、血液高度黏稠及腎功能受損（包括腎衰竭）。MM之病程因診斷時之疾病階段、細胞遺傳學輪廓以及年齡及患者共生病症而不同。該疾病最終為致命的，中位數存活期為約3至5年，且存活5年者估計為44.9%（「Surveillance, Epidemiology, and End Results Program Cancer statistics Stat Fact Sheets: Myeloma.」 National Cancer Institute ； <http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>）。然而，一些患者可存活長於10年。

【0004】 在許多國家，適於多發性骨髓瘤患者之標準照護係接受（在完成誘導療法之後）高劑量化學療法（high-dose chemotherapy, HDT）以及自體幹細胞救援。自體幹細胞救援通常稱為自體幹細胞移植（autologous stem cell transplant, ASCT）。自體幹細胞移植可提供長久且深度的顯著緩解，從而延長存活期。

【0005】 不能夠經受自體幹細胞移植之患者的治療選項受限。尤其在復發性/頑抗性情況下，3期隨機化研究之結果可能未必總是適用於不符合移植條件的群體，此需要對獲自可能具有不同的疾病生物學輪廓及毒性輪廓的大部分較年輕/符合移植條件的群體之數據進行外推。一項對不符合移植條件的多發性骨髓瘤患者之治療選項的2021年綜述（Elnair及Holstein, *Oncology*, 第35卷, 第4期，頁碼：170-182）得出結論，對於彼等患者之最佳解決方法為登記參加臨床試驗以及MM專家及老年腫瘤學家會診。亦即，無經批准之治療對此患者組可靠有益。

【0006】 一項2019年公開之Cochrane綜述（「Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis」. Piechotta V等人, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, 第11期. Art. No.: CD013487. DOI:

意義的療效及可管理安全輪廓，包括患有三級頑抗性及髓外疾病之患者中的臨床上有意義的療效及可管理安全輪廓（Richardson, P. G.等人, Journal of Clinical Oncology 2021 39:7, 757-767）。尚未研究或報告美氟芬在不符移植條件之患者中之有效性。

【0009】 因此，儘管針對MM之療法的近期改良對於符合自體幹細胞移植條件之患者具有顯著延長的存活期，但彼等相同治療在不能夠經受自體幹細胞移植之患者中的結果高度不確定且明顯較不利，尤其在復發性或頑抗性患者中亦如此。因此，在不能夠經受自體幹細胞移植之MM患者中仍強烈需要其他治療選項。在過去（例如過去至少5年）已經受自體幹細胞移植但不符合進一步自體幹細胞移植條件之MM患者中亦仍強烈需要其他治療選項，且尤其在復發性或頑抗性患者中亦如此。

【發明內容】

【0010】 本發明提供美氟芬或其鹽，其用於在多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤，該患者具有以下情況：

- 尚未接受幹細胞移植；或
- 已在至少5年前接受過幹細胞移植；或
- 為75歲或更大；或
- 尚未接受幹細胞移植且為75歲或更大，或已在至少5年前接受過幹細胞移植且為75歲或更大；或
- 已接受過幹細胞移植且疾病隨後在該移植之後至少36個月有進展。

【0011】 本發明進一步提供一種用於治療或預防多發性骨髓瘤之方法，其包含以下步驟：將美氟芬或其鹽投予至多發性骨髓瘤患者，該患者具有以下情況：

- 尚未接受幹細胞移植；或
- 已在至少5年前接受過幹細胞移植；或
- 為75歲或更大；或
- 尚未接受幹細胞移植且為75歲或更大，或已在至少5年前接受過幹細胞移植且為75歲或更大；或
- 已接受過幹細胞移植且疾病隨後在該移植之後至少36個月有進展。

【0012】 本發明進一步提供一種包含美氟芬或其鹽之醫藥調配物，其用於在多發性骨髓瘤患者中治療及/或預防多發性骨髓瘤，該患者具有以下情況：

- 尚未接受幹細胞移植；或
- 已在至少5年前接受過幹細胞移植；或
- 為75歲或更大；或
- 尚未接受幹細胞移植且為75歲或更大，或已在至少5年前接受過幹細胞移植且為75歲或更大；或
- 已接受過幹細胞移植且疾病隨後在該移植之後至少36個月有進展。

【0013】 本發明亦提供美氟芬或其鹽之用途，其用於製造供在多發性骨髓瘤患者中治療多發性骨髓瘤用之醫藥品，該患者具有以下情況：

- 尚未接受幹細胞移植；或
- 已在至少5年前接受過幹細胞移植；或
- 為75歲或更大；或
- 尚未接受幹細胞移植且為75歲或更大，或已在至少5年前接受過幹細胞移植且為75歲或更大；或
- 已接受過幹細胞移植且疾病隨後在該移植之後至少36個月有進展。

【0014】 本發明亦提供美氟芬或其鹽之用途，其用於製造供在尚未接受幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者或已在至少5年前接受過幹細胞移植之多發性骨

髓瘤患者中治療及/或預防多發性骨髓瘤用之醫藥品。本發明亦提供美氟芬或其鹽之用途，其用於製造供在75歲或更大（且視情況尚未接受幹細胞移植或已在至少5年前接受過幹細胞移植）的多發性骨髓瘤患者中治療及/或預防多發性骨髓瘤用的醫藥品。

【0015】 本發明亦提供一種套組，其包含美氟芬及一或多種其他治療劑（例如選自地塞米松、硼替佐米及達雷木單抗（Daratumumab）；較佳地塞米松），用於在多發性骨髓瘤患者中治療及/或預防多發性骨髓瘤，該患者具有以下情況：

- 尚未接受幹細胞移植；或
- 已在至少5年前接受過幹細胞移植；或
- 為75歲或更大；或
- 尚未接受幹細胞移植且為75歲或更大，或已在至少5年前接受過幹細胞移植且為75歲或更大；或
- 已接受過幹細胞移植且疾病隨後在該移植之後至少36個月有進展。

【0016】 本發明提供美氟芬或其鹽及地塞米松，其用於在多發性骨髓瘤患者中治療及/或預防多發性骨髓瘤，該患者具有以下情況：

- 尚未接受幹細胞移植；或
- 已在至少5年前接受過幹細胞移植；或
- 為75歲或更大；或
- 尚未接受幹細胞移植且為75歲或更大，或尚未接受幹細胞移植至少5年且為75歲或更大；或
- 已接受過幹細胞移植且疾病隨後在該移植之後至少36個月有進展。

【0017】 本發明亦提供一種用於治療或預防多發性骨髓瘤之方法，其包含以下步驟：將美氟芬或其鹽及地塞米松投予至多發性骨髓瘤患者，該患者尚未接受幹細胞移植或已在至少5年前接受過幹細胞移植及/或為75歲或更大及/或已接

受過幹細胞移植且疾病隨後在移植之後至少36個月有進展。本發明亦提供一種包含美氟芬或其鹽及地塞米松之醫藥調配物，其用於在多發性骨髓瘤患者中治療及/或預防多發性骨髓瘤，該患者尚未接受幹細胞移植或已在至少5年前接受過幹細胞移植及/或為75歲或更大及/或已接受過幹細胞移植且疾病隨後在移植之後至少36個月有進展。本發明亦提供美氟芬或其鹽及地塞米松之用途，其用於製造供在多發性骨髓瘤患者中治療及/或預防多發性骨髓瘤用之醫藥品，該患者尚未接受幹細胞移植或已在至少5年前接受過幹細胞移植及/或為75歲或更大及/或已接受過幹細胞移植且疾病隨後在移植之後至少36個月有進展。

【0018】 本發明尤其適用於多發性骨髓瘤患者，該患者具有以下情況：

- 尚未接受幹細胞移植；或
- 已在至少5年前接受過幹細胞移植；或
- 為75歲或更大；或
- 尚未接受幹細胞移植且為75歲或更大，或尚未接受幹細胞移植至少5年且為75歲或更大。

【0019】 在一特定具體實例中，患者為尚未接受幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者。

【圖式簡單說明】

【0020】

[圖1]展示實施例1中之患者之人口統計數據子組的無進展存活期（progression free survival，PFS）未分層危險比之森林圖，該等患者尚未進行幹細胞移植且用美氟芬+地塞米松（n=121）或泊利度胺（pomalidomide）+地塞米松（n=129）治療。

[圖2]展示實施例1中之患者之疾病特徵子組的PFS未分層危險比之森林圖，

該等患者尚未進行幹細胞移植且用美氟芬+地塞米松（n=121）或泊利度胺+地塞米松（n=129）治療（BSA中位數=1.855 m²）。圖1中之最後一行PFS數目亦係關於疾病特徵。

[圖3]展示實施例1中之患者之人口統計數據子組的總存活期（Overall Survival，OS）未分層危險比之森林圖，該等患者尚未進行幹細胞移植且用美氟芬+地塞米松（n=121）或泊利度胺+地塞米松（n=129）治療。

[圖4]展示實施例1中之患者之疾病特徵子組的OS未分層危險比之森林圖，該等患者尚未進行幹細胞移植且用美氟芬+地塞米松（n=121）或泊利度胺+地塞米松（n=129）治療（BSA中位數=1.855 m²）。圖3中之最後一行OS數目亦係關於疾病特徵。

[圖5]展示實施例1中之患者的PFS（%）隨時間推移之圖式，該等患者尚未進行幹細胞移植且用美氟芬+地塞米松（n=121）或泊利度胺+地塞米松（n=129）治療，或已接受過幹細胞移植且用美氟芬+地塞米松（n=125）或泊利度胺+地塞米松（n=120）治療（^a指示未分層HR；^b指示對數秩P值）。

[圖6]展示實施例1中之患者的OS（%）隨時間推移之圖式，該等患者尚未進行幹細胞移植且用美氟芬+地塞米松（n=121）或泊利度胺+地塞米松（n=129）治療（^a指示未分層HR；^b指示對數秩P值）。

[圖7]展示實施例1中之患者的PFS危險比及事件之表，該等患者尚未進行幹細胞移植且用美氟芬+地塞米松（n=121）或泊利度胺+地塞米松（n=129）治療。其亦展示實施例1中之患者的PFS危險比及事件，該等患者用美氟芬+地塞米松治療且在不到2.5年前（n = 43）、2.5年前至5年前（n = 48）或5年前以上（n = 34）已接受過幹細胞移植，或用泊利度胺+地塞米松治療且已在不到2.5年前（n = 35）、2.5年前至5年前（n = 51）或5年前以上（n = 34）已接受過幹細胞移植（^a指示未分層HR；^b指示對數秩P值）。

[圖8]展示實施例1中之患者的OS危險比及事件之表，該等患者尚未進行幹細胞移植且用美氟芬+地塞米松（n=121）或泊利度胺+地塞米松（n=129）治療。其亦展示實施例1中之患者的OS危險比及事件，該等患者用美氟芬+地塞米松治療且在不到2.5年前（n = 43）、2.5年前至5年前（n = 48）或5年前以上（n = 34）已接受過幹細胞移植，或在不到2.5年前（n = 35）、2.5年前至5年前（n = 51）或5年前以上（n = 34）用泊利度胺+地塞米松治療（^a指示未分層HR；^b指示對數秩P值）。

[圖9]展示當排除已進行幹細胞移植但在36個月內有疾病進展的患者時，實施例1中用美氟芬+地塞米松（n = 145）或泊利度胺+地塞米松（n=148）治療的患者的人口統計數據及疾病特徵的總存活期（OS）未分層危險比之森林圖。

[圖10]展示當排除已進行幹細胞移植但在36個月內有疾病進展的患者時，實施例1中用美氟芬+地塞米松（n = 145）或泊利度胺+地塞米松（n=148）治療之患者的OS（%）隨時間推移之圖式（HR為危險比；^a指示未分層HR；^b指示對數秩P值）。

【實施方式】

【0021】 本發明人已發現，美氟芬且尤其美氟芬與地塞米松之組合對於在尚未接受幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者或已在至少5年前接受過幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤出人意料地有效。本發明人已進一步發現，美氟芬且尤其美氟芬與地塞米松之組合對於在75歲或更大的患者，且尤其75歲或更大的且尚未接受幹細胞移植，或75歲或更大的且已在至少5年前接受過幹細胞移植的患者中治療或預防多發性骨髓瘤出人意料地有效。本發明人亦已發現，美氟芬且尤其美氟芬與地塞米松之組合對於在已接受過幹細胞移植且疾病隨後在移植之後至少36個月有進展的患者中治療或預防多發性骨髓瘤

出人意料地有效。

【0022】 更特定言之，本發明人已發現，與此等患者群體中針對多發性骨髓瘤之其他治療相比，且尤其與此等患者群體中針對多發性骨髓瘤用泊利度胺治療相比，美氟芬表明優異的抗贅生性活性。舉例而言，本發明人進行了一項隨機、對照、開放標籤、3期多中心研究，該研究募集了在先前療法之2-4線之後患有復發性頑抗性多發性骨髓瘤且在最後一線療法中對來那度胺有頑抗性（如藉由在完成最後一次給藥來那度胺時或在完成最後一次給藥來那度胺60天內的疾病進展所證實）的患者，其中患者接受如下文實例1中所描述之美氟芬及地塞米松，或泊利度胺及地塞米松。在此研究中，本發明人出人意料地發現，試驗中尚未接受幹細胞移植作為既往治療且接受美氟芬之多發性骨髓瘤患者具有9.3個月之中位數無進展存活期（PFS），而尚未接受幹細胞移植作為既往治療且接受泊利度胺之多發性骨髓瘤患者具有4.6個月之中位數PFS。另外，本發明人發現，試驗中尚未接受幹細胞移植作為既往治療且接受美氟芬之多發性骨髓瘤患者具有21.6個月之中位數總存活期（OS），而尚未接受幹細胞移植作為既往治療且接受泊利度胺之多發性骨髓瘤患者具有16.5個月之中位數OS。

【0023】 此顯著改善存在於人口統計數據及疾病子組中。舉例而言，顯著改善存在於以下患者中：65歲以下的患者（美氟芬組之PFS：10.8；泊利度胺組之PFS：4.7；美氟芬組之OS：27.5，泊利度胺組之OS：NA）、64歲至74歲之患者（美氟芬組之PFS：9.3；泊利度胺組之PFS：3.9；美氟芬組之OS：22.2；泊利度胺組之OS：15.0）、年齡在75歲以下之患者（美氟芬組之PFS：9.4；泊利度胺組之PFS：4.3；美氟芬組之OS：22.2；泊利度胺組之OS：18.2）及75歲及以上之患者（美氟芬組之PFS：9.3；泊利度胺組之PFS：4.9；美氟芬組之OS：14.8；泊利度胺組之OS：8.1）。

【0024】 此外，在實施例1中亦發現，相比於此等患者群體中針對多發性

骨髓瘤之其他治療，且尤其相比於用泊利度胺（及地塞米松）之治療，尚未進行幹細胞移植作為既往治療或已進行幹細胞移植作為既往治療且已隨後在移植之後僅36個月或更多個月有疾病進展之患者對美氟芬（及地塞米松）之反應率更佳。本發明人發現，試驗中之多發性骨髓瘤患者（排除已接受過幹細胞移植作為既往治療且在36個月內有進展之彼等患者）在用美氟芬治療時，具有23.6個月之中位數總存活期（OS），而接受泊利度胺之患者具有19.8個月之中位數OS。同一發現亦見於圖10中。

【0025】 在尚未進行幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者中使用美氟芬用於治療多發性骨髓瘤的用途尤其出人意料，因為據本發明人瞭解，不存在已知的多發性骨髓瘤治療在此患者群體中展示尤其有益的效應。類似地，據本發明人瞭解，不存在已知的多發性骨髓瘤治療在已接受過幹細胞移植且疾病隨後在移植之後至少36個月有進展之患者中展示尤其有益的效應。如上文所描述，在不能夠進行幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者中仍強烈需要其他治療選項。本申請案之實施例1中所報告之結果展示尚未接受幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者群體之中位數PFS及中位數OS的極顯著改善。由於多發性骨髓瘤仍不可治癒且致命，因此此等出人意料的結果為此患者群體中之患者提供新的治療，其相比於替代治療選擇可給予該等患者寶貴的數月時間。

【0026】 此外，由於患者可能尚未接受幹細胞移植之原因有多種，因此甚至更出人意料地，在此患者群體中及在此患者群體內之多個人口統計數據及疾病子組中存在一致的有益效應。如自圖1至圖4可見，其展示人口統計數據子組（分別為圖1及圖3）及疾病特徵子組（分別為圖2及圖4）之PFS及OS未分層危險比，本發明之治療功效在尚未進行幹細胞移植之多發性骨髓瘤群體中持續存在。

【0027】 在實施例1的結果中，危險比為當相對於泊利度胺接受美氟芬時，在追蹤期間之各時間點時事件的相對風險之量度。低於1之值指示美氟芬之較佳

療效，且高於1之值指示泊利度胺之較佳療效。在實施例1的研究中，本發明人亦出人意料地發現，試驗中已在至少5年前接受過幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者具有0.76之PFS危險比，其相比於泊利度胺治療更支持美氟芬；且具有0.87之OS危險比，其相比於泊利度胺治療更支持美氟芬。另外，試驗中在2.5年前至5年前接受過幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者具有0.83之危險比，其相比於泊利度胺治療更支持美氟芬。因此，此等結果展示，美氟芬尤其有益於治療已在至少2.5年前且尤其至少5年前接受過幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者。亦發現，美氟芬尤其有益於治療已接受過幹細胞移植且接著直至移植後至少36個月才有疾病進展的多發性骨髓瘤患者。

【0028】 使用美氟芬用於在已在至少2.5年前且尤其至少5年前接受過幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者中治療多發性骨髓瘤的用途為尤其出人意料的，因為據本發明人瞭解，不存在已知的多發性骨髓瘤治療在此等患者群體中展示尤其有益的效應。如上文所描述，在先前接受過幹細胞移植但不能夠進行進一步幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者中仍強烈需要其他治療選項，且此等結果為此患者群體中之患者提供新的治療，其相比於替代治療選擇，可給予該等患者寶貴的數月時間。類似地，對於已接受過幹細胞移植且疾病隨後在移植之後至少36個月有進展的患者而言，此等結果向此患者群體中之患者提供新的治療，其相比於替代治療選擇可給予該等患者寶貴的數月時間。

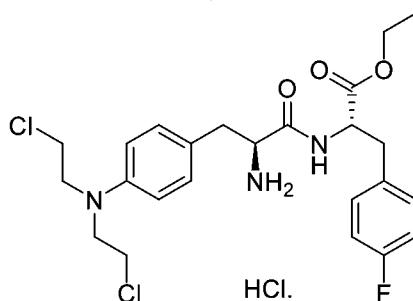
【0029】 最後，本發明人出人意料地發現，美氟芬治療就PFS及OS兩者而言在75歲或更大的患者中具有尤其有益的效應。

【0030】 舉例而言，試驗中為75歲或以上且接受美氟芬之多發性骨髓瘤患者具有9.4個月之中位數PFS，而尚未接受幹細胞移植作為既往治療且接受泊利度胺之多發性骨髓瘤患者具有4.6個月之中位數PFS。另外，本發明人發現，試驗中為75歲或以上且接受美氟芬之多發性骨髓瘤患者具有21.6個月之中位數總存活

期 (OS)，而尚未接受幹細胞移植作為既往治療且接受泊利度胺之多發性骨髓瘤患者具有8.3個月之中位數OS。

美氟芬及其鹽

【0031】 美氟芬（亦稱為黴法蘭氟苯醯胺及L-黴法蘭基-4-氟-L-苯丙胺酸乙酯）為適用於治療癌症，尤其治療多發性骨髓瘤之抗腫瘤劑。美氟芬及其鹽，尤其其鹽酸鹽，自例如WO 01/96367及WO 2014/065751（其內容以引用之方式併入本文中）已知。美氟芬之鹽酸鹽之結構展示如下：



【0032】 為避免疑問，在本文件中，除非另外陳述，否則當使用術語「美氟芬 (melflufen)」時，其包括美氟芬之鹽以及美氟芬之同位素衍生物。美氟芬之同位素衍生物描述於WO 2020/079165中，其內容以引用之方式併入本文中。

【0033】 此外，為避免疑問，除非另外明確說明，否則當在本文件中提及時，美氟芬之質量為不包括任何相對離子之質量的美氟芬分子之質量。

【0034】 適用於本發明之美氟芬之鹽為其中相對離子為醫藥學上可接受之鹽。適合的鹽包括用有機酸或無機酸形成之鹽。特定言之，用根據本發明之酸形成的適合的鹽包括用以下者形成之鹽：礦物酸；強有機羧酸，諸如具有1至4個未經取代或經例如鹵素取代之碳原子的烷羧酸，諸如飽和或不飽和二羧酸，諸如羧基羧酸，諸如胺基酸；或有機磺酸，諸如(C₁-C₄)烷基磺酸或芳基磺酸，其未經取代或經例如鹵素取代。醫藥學上可接受之酸加成鹽包括由以下者形成之酸加成鹽：鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、檸檬酸、酒石酸、乙酸、磷酸、乳酸、丙酮

酸、乙酸、三氟乙酸、丁二酸、高氯酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乙醇酸、乳酸、柳酸、草酸、草乙酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸、苯磺酸、羥乙基磺酸、抗壞血酸、蘋果酸、鄰苯二甲酸、天冬胺酸及麩胺酸、離胺酸及精胺酸。

【0035】 美氟芬之較佳鹽包括酸加成鹽，諸如由以下者形成之酸加成鹽：鹽酸、氫溴酸、乙酸、對甲苯磺酸、酒石酸、硫酸、丁二酸、磷酸、草酸、硝酸、甲磺酸、蘋果酸、順丁烯二酸及檸檬酸。更佳地，根據本發明使用之美氟芬之鹽為鹽酸鹽（亦即由鹽酸形成之加成鹽）。

【0036】 有機化學領域中具有通常知識者應瞭解，許多有機化合物可與溶劑形成複合物，該等有機化合物在溶劑中反應或自其中沈澱或結晶。此等複合物稱為「溶劑合物 (solvate)」。舉例而言，與水之複合物稱為「水合物 (hydrate)」。複合物可以化學計量或非化學計量之量併入溶劑。溶劑合物描述於 *Water-Insoluble Drug Formulation*, 第2版 R. Lui CRC Press, 第553頁及 Byrn 等人 *Pharm Res* 12(7), 1995, 945-954 中。在其以溶液形式製成之前，用於本發明之美氟芬或其鹽可呈溶劑合物形式。適用於根據本發明使用之美氟芬之溶劑合物為其中相關溶劑為醫藥學上可接受的彼等溶劑合物。舉例而言，水合物為醫藥學上可接受之溶劑合物。

調配物

【0037】 儘管可單獨投予美氟芬及其鹽，但其較佳以調配物形式且尤其以醫藥調配物形式存在。醫藥調配物包括適用於經口、非經腸 (parenteral, 包括皮下、皮內、骨內輸注、肌肉內、血管內 (推注或輸注) 及髓內)、腹膜內、經黏膜、經皮、經直腸及局部 (包括經皮、經頰、舌下及眼內) 投予之彼等醫藥組成物，但最適合之途徑可視例如在治療中之個體之病狀及病症而定。

【0038】 在本發明之一個具體實例中，美氟芬係以適合於經口或非經腸（包括皮下、皮內、骨內輸注、肌肉內、血管內（推注或輸注）及髓內）投予之醫藥調配物形式投予。

【0039】 適合於經口投予之美氟芬之醫藥調配物可以離散單位形式，諸如膠囊、扁囊劑或錠劑，各含有預定量之活性成分；以粉末或顆粒形式；以水性液體或非水性液體中之溶液或懸浮液形式；或以水包油液體乳液或油包水液體乳液形式存在。美氟芬亦可以大丸劑、舐劑或糊劑形式存在。各種醫藥學上可接受之載劑及其調配物描述於標準調配物論文中，例如E. W. Martin之Remington's Pharmaceutical Sciences。亦參見Wang, Y. J.及Hanson, M. A., Journal of Parenteral Science and Technology, Technical Report第10期，增刊42:2S, 1988。

【0040】 用於非經腸投予之調配物包括可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使調配物與預期接受者之血液等張之溶質的水性及非水性無菌注射溶液；及可包括懸浮劑及增稠劑之水性及非水性無菌懸浮液。較佳地，調配物可以單位劑量或分次劑量容器提供，例如密封安瓿及小瓶。調配物可儲存於冷凍乾燥（凍乾）條件中，僅需要在即將使用之前添加無菌液體載劑，例如生理鹽水、生理學上可接受之溶液或注射用水。調配物亦可以液體醫藥調配物形式儲存，僅需要在即將使用之前添加無菌液體載劑，例如生理鹽水、生理學上可接受之溶液或注射用水。

【0041】 即用型注射及輸注溶液以及懸浮液可由無菌粉末、顆粒及其他乾燥組成物製備。用於非經腸投予之例示性組成物包括可注射溶液或懸浮液，其可含有例如適合的無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑，諸如甘露糖醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液、等張氯化鈉溶液或其他適合的分散劑或潤濕劑及懸浮劑，包括合成的單甘油酯或二甘油酯，以及脂肪酸，包括油酸，或Cremaphor。

【0042】 在本發明之一較佳具體實例中，用於本發明之美氟芬包含美氟芬

或其鹽之凍乾醫藥製劑。術語「美氟芬或其鹽之凍乾醫藥製劑 (lyophilized pharmaceutical preparation of a melflufen or a salt thereof)」應理解為意謂美氟芬或其鹽為冷凍乾燥的(「凍乾 (lyophilization)」、「凍乾 (lyophilized)」等可在本上下文中與「冷凍乾燥 (freeze-drying)」、「冷凍乾燥 (freeze-dried)」等可互換使用)。如本文所描述之美氟芬或其鹽之凍乾醫藥製劑可為白色蓬鬆粉末，相比於非凍乾的美氟芬或其醫藥學上可接受之鹽，其典型地呈緻密、略微淡黃色粉末形式。

【0043】 用於本發明之美氟芬或其鹽之凍乾醫藥製劑可包含蔗糖。包括蔗糖能提供一種凍乾製劑，其本身穩定且在不存在有機溶劑之情況下以與降解速率相比足夠速率的水溶性，且由此適用於療法且不具有由有機溶劑引起之毒性。歸因於在存在蔗糖情況下進行凍乾之後，美氟芬或其鹽之溶解性及/或溶解速率增加，可製備溶解的美氟芬或其鹽的溶液，諸如包含美氟芬或其鹽之醫藥組成物，其具有有效高濃度之美氟芬且實質上不含有機溶劑。凍乾醫藥製劑的製備、凍乾醫藥組成物及用於製備此類具有美氟芬或其鹽之組成物的套組詳細描述於 WO 2012/146625 及 WO 2014/065751 中，其內容以引用之方式併入本文中。

【0044】 用於本發明之美氟芬或其鹽之醫藥調配物可包含有包含美氟芬或其鹽之凍乾醫藥製劑。較佳地，調配物包含蔗糖。更佳地，調配物包含其中美氟芬與蔗糖之間的重量比 (w/w) 為約 1:25 至 1:75 (例如 1:50) 的蔗糖。

【0045】 在調配物為醫藥溶液之情況下，其可由包含美氟芬或其鹽之凍乾醫藥製劑製備，且進一步包含生理學上可接受之溶劑，諸如葡萄糖溶液及/或生理鹽水溶液。

【0046】 在本發明之另一較佳具體實例中，用於本發明之美氟芬包含美氟芬或其鹽之液體醫藥製劑。較佳地，液體醫藥製劑或基本上由以下組分組成：i) 美氟芬或其鹽；ii) 丙二醇；iii) 視情況一或多種生理學上可接受之水性溶劑；

及iv) 視情況一或多種額外治療劑；或液體醫藥製劑或基本上由以下組分組成：
i) 美氟芬或其鹽；ii) 聚乙二醇；iii) 視情況一或多種生理學上可接受之水性溶劑；及iv) 視情況一或多種額外治療劑。液體醫藥調配物之製備、液體醫藥調配物及用於製備此類具有美氟芬或其鹽之液體醫藥調配物的套組詳細描述於WO 2020/212594中，其內容以引用之方式併入本文中。

【0047】 應理解，除上文所特定提及之成分以外，用於本發明之調配物可包括所屬技術領域中關於所討論類型之調配物習知的其他試劑。

給藥方案

【0048】 美氟芬或其鹽及包含美氟芬之醫藥調配物可用於在尚未接受幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者中治療及/或預防多發性骨髓瘤。

【0049】 美氟芬或其鹽及包含美氟芬之醫藥調配物亦可用於在已在至少5年前接受過幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者中治療及/或預防多發性骨髓瘤。

【0050】 美氟芬或其鹽及包含美氟芬之醫藥調配物亦可用於在75歲或更大的且視情況尚未接受幹細胞移植或已在至少5年前接受過幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者中治療及/或預防多發性骨髓瘤。

【0051】 美氟芬或其鹽及包含美氟芬之醫藥調配物亦可用於在已接受過幹細胞移植且疾病隨後在移植之後至少36個月有進展之多發性骨髓瘤患者中治療及/或預防多發性骨髓瘤。

【0052】 為避免疑義，當患者在本文中定義為『尚未接受幹細胞移植或已在至少5年前接受過幹細胞移植及/或為75歲或更大』或類似措辭的多發性骨髓瘤患者時，彼患者可能：(i) 尚未接受過幹細胞移植，或(ii) 已在至少5年前接受過幹細胞移植，或(iii) 為75歲或更大，或(iv) 尚未接受幹細胞移植且為75歲或更大，或(v) 已在至少5年前接受過幹細胞移植且為75歲或更大。

【0053】 為避免疑義，當患者在本文中定義為『已接受過幹細胞移植且疾病隨後在移植之後至少36個月有進展』或類似措辭的多發性骨髓瘤患者時，彼患者亦可歸入以下組別中之一或多者：(i) 已在至少5年前接受過幹細胞移植，或(ii) 為75歲或更大，或(iii) 已在至少5年前接受過幹細胞移植且為75歲或更大。

【0054】 達成治療功效所需之美氟芬之量將隨特定投予途徑及治療中個體之特徵而變化，該等特徵例如物種、年齡、體重、性別、醫學病狀、特定疾病及其嚴重程度以及其他相關醫學及物理因素。一般熟練之醫師可容易地確定及投予用於在尚未接受幹細胞移植或已在至少5年前接受過幹細胞移植及/或為75歲或更大的多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤所需的有效量的美氟芬。

【0055】 視個體及待治療多發性骨髓瘤之嚴重程度而定，可每天、每隔一天或每三天、每週、每隔一週、每三週或每四週或甚至以高單次劑量形式投予美氟芬。

【0056】 在本發明之一個具體實例中，可以約1至150 mg之量投予美氟芬或其鹽（不包括任何相對離子之質量）。舉例而言，1、5、10、15、20、25、40、45、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140或150 mg（不包括任何相對離子之質量）。較佳地，每次投予之美氟芬或其鹽之劑量為1至50 mg（不包括任何相對離子之質量），例如1、5、10、15、20、25、30、35、40、45或50 mg。更佳地，每次投予之美氟芬或其鹽之劑量為1至40 mg（不包括任何相對離子之質量），例如1、5、10、15、20、25、30、35或40 mg。舉例而言，每次投予之美氟芬或其鹽之劑量為10至40 mg（不包括任何相對離子之質量），例如10、15、20、25、30、35或40 mg。在某些具體實例中，每次投予之美氟芬或其鹽之劑量可為10至20 mg、20至30 mg或30至40 mg。

【0057】 在本發明之一個具體實例中，可以以下量投予美氟芬或其鹽：約

35.0至45.0 mg之美氟芬，較佳36.0至44.0 mg、較佳37.0至43.0 mg、較佳37.5至42.5 mg（例如37.5、38.0、38.5、39.0、39.5、40.0、40.5、41.0、41.5、42.0或42.5 mg），更佳38.0至42.0 mg；且最佳39.0至41.0 mg（例如39.0、39.5、40.0、40.5或41.0 mg，更佳39.5、40.0或40.5 mg且最佳40.0 mg）。可例如以非經腸劑之形式經25-35分鐘投予美氟芬或其鹽。

【0058】 在美氟芬呈其鹽酸鹽（HCl）形式之具體實例中，投予約37.6至48.3 mg，較佳39.0至47.0 mg，更佳41.0至45.0 mg，更佳42.5至43.5 mg且最佳42.9 mg之量的美氟芬鹽酸鹽（包括鹽組分之質量）。可例如以非經腸劑之形式經25-35分鐘投予美氟芬鹽酸鹽。

【0059】 較佳地，本發明之美氟芬或其鹽經26至34分鐘，更佳經27至33分鐘，甚至更佳經28至32分鐘，甚至更佳經29至31分鐘，且最佳經30分鐘投予。

【0060】 美氟芬或其鹽可以非經腸或經口劑投予。在本發明之一較佳具體實例中，美氟芬或其鹽以非經腸劑之形式投予。因此，根據本發明適用之醫藥調配物為適用於非經腸投予之彼等醫藥調配物。

【0061】 非經腸投予包括靜脈內投予（至靜脈，例如中央或周邊靜脈中）（推注或輸注）、動脈內投予（至動脈，例如中央或周邊動脈中）、骨內輸注投予（至骨髓中）、肌肉內投予（至肌肉中）、皮內投予（至真皮中）及皮下（在皮膚下）投予。較佳地，本發明之劑經靜脈內或動脈內投予，且更佳藉由靜脈內輸注（例如中央靜脈內輸注或周邊靜脈內輸注）投予。因此，尤其適用於本發明之醫藥調配物為適用於靜脈內投予且更尤其適用於靜脈內輸注之彼等醫藥調配物。

【0062】 在本發明之一個具體實例中，美氟芬之劑量（不包括任何相對離子之質量）以非經腸劑之形式以約0.3至1.8 mg/min，例如0.5至1.8 mg/min、例如0.8至1.8 mg/min、例如1.0至1.8 mg/min、例如1.1至1.8 mg/min、例如1.1至1.7 mg/min、例如1.1至1.6 mg/min、例如1.2至1.6 mg/min或例如1.2至1.5 mg/min之輸

注速率投予。在一個具體實例中，美氟芬之劑量（不包括任何相對離子之質量）以非經腸劑之形式以約1.2至1.4 mg/min（例如1.2、1.3或1.4 mg/min）之輸注速率投予。

【0063】 在本發明之一具體實例中，約1至50 mg（不包括相對離子之質量）（例如1至45 mg）之美氟芬劑量以非經腸劑之形式經約5-35分鐘投予。舉例而言，美氟芬劑量以40 mg（不包括相對離子之質量）且以非經腸劑之形式經約30分鐘投予，或舉例而言，美氟芬劑量以20 mg（不包括相對離子之質量）且以非經腸劑之形式經約15分鐘投予，或舉例而言，美氟芬劑量以10 mg（不包括相對離子之質量）且以非經腸劑之形式經約7.5分鐘投予。

【0064】 關於在本發明中使用的美氟芬之劑量，當提及美氟芬或其鹽之質量時，亦即，在計算美氟芬之劑量質量中不包括相對離子時的質量。無相對離子之美氟芬的分子量為498.42 g/mol。對於美氟芬之鹽之劑量，投予至患者之實際劑量質量必須考慮相對離子之質量。此對於所屬技術領域中具有通常知識者而言為常規的。

【0065】 舉例而言，當美氟芬呈其鹽酸鹽（HCl）形式（其分子量為534.88 g/mol）時，美氟芬鹽酸鹽之1.1至1.8 mg/min之等效劑量率（包括相對離子之質量）將為1.2至1.9 mg/min。對於1至50 mg之美氟芬劑量，美氟芬鹽酸鹽之等效劑量將為大約1.1至53.8 mg。對於10至45 mg之美氟芬劑量，美氟芬鹽酸鹽之等效劑量將為大約10.7至48.3 mg。

【0066】 當美氟芬或其鹽以非經腸劑之形式投予時，該劑之美氟芬必須呈液體形式，例如包含美氟芬之溶液或懸浮液。

【0067】 較佳地，本發明之美氟芬或其鹽視為治療週期之一部分。在一個週期中，可在該週期之第1天投予美氟芬，其中該週期持續X天，且接下來的X-1天無其他美氟芬投予。X可為例如1至42、5至42、7至42、10至42或14至42。較佳

地，X可為14至35天，更佳21至35天且更佳21至30天；例如21天、28天、29天、30天或35天。在某些具體實例中，X可為例如21至30天、21至28天、28至30天或28至29天。為避免疑義，在一個治療週期中投予之美氟芬的劑量可為如本申請案中其他地方所描述之劑量，例如1至50 mg美氟芬之劑量。

【0068】 在本發明之一較佳具體實例中，美氟芬或其鹽係在21天週期之第1天投予，繼之為20天休息，在彼時間期間無其他美氟芬投予；或在28天週期之第1天投予，繼之為27天休息，在彼時間期間無其他美氟芬投予；或在29天週期之第1天投予，繼之為28天休息，在彼時間期間無其他美氟芬投予；或在30天週期之第1天投予，繼之為29天休息，在彼時間期間無其他美氟芬投予；或在35天週期之第1天投予，繼之為34天休息，在彼時間期間無其他美氟芬投予。在某些具體實例中，治療週期為28天；或在42天週期之第1天投予，繼之為41天休息，在彼時間期間無其他美氟芬投予。在某些具體實例中，治療週期為28天。

【0069】 週期可視多發性骨髓瘤之類別（例如高級或低級）、類別（例如復發性、頑抗性等）或分期而定重複一次或若干次。舉例而言，週期可重複1至15次，例如2至12次，例如2至7次，例如2、3、4、5、6或次。週期可重複3、4或5次。

【0070】 一般熟練之醫師或臨床醫師可容易地確定美氟芬或其鹽在尚未接受幹細胞移植或已在至少5年前接受過幹細胞移植及/或為75歲或更大的多發性骨髓瘤患者中治療、預防、對抗或遏制多發性骨髓瘤進展所需的週期數。一般熟練之醫師或臨床醫師可容易地確定美氟芬或其鹽在已接受過幹細胞移植且疾病隨後在移植之後至少36個月有進展的多發性骨髓瘤患者中治療、預防、對抗或遏制多發性骨髓瘤進展所需的週期數。

【0071】 本發明之給藥方案對於在患有多發性骨髓瘤或處於罹患多發性骨髓瘤風險下之患者中治療及預防多發性骨髓瘤尤其安全且有效，該患者尚未

接受幹細胞移植或已在至少5年前接受過幹細胞移植及/或為75歲或更大。類似地，本發明之給藥方案對於在患有多發性骨髓瘤或處於罹患多發性骨髓瘤風險下之患者中治療及預防多發性骨髓瘤尤其安全且有效，該患者已接受過幹細胞移植且疾病隨後在移植之後至少36個月有進展。

【0072】 儘管可在本發明中使用美氟芬或其鹽作為唯一活性成分，但其亦有可能與一或多種其他治療劑組合使用，且此類組合之使用提供本發明之一個較佳具體實例。

【0073】 此類其他治療劑可為適用於治療或預防多發性骨髓瘤之藥劑或其他醫藥活性物質。此類藥劑為所屬技術領域中已知的。用於本發明之其他治療劑之實例包括類固醇（普賴松及地塞米松）、IMiD（沙利多邁、來那度胺及泊利度胺）、PI（硼替佐米、卡非佐米（carfilzomib）及依薩佐米（ixazomib））、組蛋白脫乙酰基酶（histone deacetylase，HDAC）抑制劑（帕比司他（panobinostat））、習知化學療法（烷基化劑（例如黴法蘭、環磷醯胺、苯達莫司汀（bendamustine））、阿黴素（doxorubicin））、抗CD38抗體（達雷木單抗（daratumumab））及抗SLAMF7抗體（埃羅妥珠單抗（elotuzumab））；例如類固醇（普賴松及地塞米松）、IMiD（沙利多邁、來那度胺及泊利度胺）、PI（硼替佐米及卡非佐米）、組蛋白脫乙酰基酶（HDAC）抑制劑（帕比司他）及習知化學療法（烷基化劑（例如黴法蘭、環磷醯胺）及阿黴素）。用於本發明之其他治療劑之實例亦包括針對B細胞成熟抗原之抗體（貝蘭單抗（belantamab））、核輸出抑制劑（塞利尼索（selinexor））及針對B細胞成熟抗原之自體嵌合抗原受體（chimeric antigen receptor，CAR）T細胞療法（西達他金（ciltacabtagene））。用於本發明之較佳其他治療劑包括地塞米松、泊利度胺及硼替佐米。舉例而言，用於本發明之其他治療劑包括地塞米松；或地塞米松及泊利度胺；或地塞米松及硼替佐米。

【0074】 因此，本發明亦提供美氟芬或其鹽以及一或多種其他治療劑，其

用於在尚未接受幹細胞移植，或已在至少5年前接受過幹細胞移植及/或為75歲或更大的多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤，其中美氟芬之劑量係以1.0至1.8 mg/min之速率投予。舉例而言，35至45 mg（較佳37.5至42.5 mg，更佳39至41 mg且最佳40 mg）之劑量係以非經腸劑之形式經25-35分鐘（較佳經30分鐘）投予。較佳地，其他治療劑為地塞米松。在另一具體實例中，一或多種其他治療劑係選自由地塞米松、泊利度胺及硼替佐米組成之群。舉例而言，地塞米松；或地塞米松及泊利度胺；或地塞米松及硼替佐米。

【0075】 本發明進一步提供美氟芬鹽酸鹽以及一或多種其他治療劑，其用於在尚未接受幹細胞移植，或已在至少5年前接受過幹細胞移植及/或為75歲或更大的多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤，其中美氟芬鹽酸鹽之劑量（包括鹽之質量）係以1.1至1.9 mg/min之速率投予。舉例而言，當美氟芬鹽酸鹽之劑量（包括鹽之質量）為37.6至48.3 mg（較佳40至45 mg，更佳42.9 mg）時，其係以非經腸劑之形式經25-35分鐘（較佳經30分鐘）投予。較佳地，其他治療劑為地塞米松。在另一具體實例中，一或多種其他治療劑係選自由地塞米松、泊利度胺及硼替佐米組成之群。舉例而言，地塞米松；或地塞米松及泊利度胺；或地塞米松及硼替佐米。

【0076】 在一個極佳具體實例中，本發明提供美氟芬或其鹽及地塞米松，其用於在尚未接受幹細胞移植，已在至少5年前接受過幹細胞移植及/或為75歲或更大的多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤，其中美氟芬之劑量係以1.0至1.8 mg/min之速率投予。舉例而言，35至45 mg（較佳37.5至42.5 mg，更佳39至41 mg且最佳40 mg）之劑量係以非經腸劑之形式經25-35分鐘（較佳經30分鐘）投予。舉例而言，本發明提供美氟芬鹽酸鹽及地塞米松，其用於在尚未接受幹細胞移植的多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤，其中美氟芬鹽酸鹽之劑量（包括鹽之質量）係以1.1至1.9 mg/min之速率投予。舉例而言，當美氟

芬鹽酸鹽之劑量（包括鹽之質量）為37.6至48.3 mg（較佳40至45 mg，更佳42.9 mg）時，其係以非經腸劑之形式經25-35分鐘（較佳經30分鐘）投予。

【0077】 當以組合形式使用時，其他醫藥學上活性物質之精確劑量可隨給藥時程、所選特定藥劑之效能、個體（典型地哺乳動物，例如人類）之年齡、體型、性別及病狀、黑色素瘤之性質及嚴重程度以及其他相關醫療及物理因素而變化。

【0078】 當與美氟芬或其鹽組合使用時，上述治療劑可以例如Physicians' Desk Reference（PDR）中所指示或如所屬技術領域中具有通常知識者以其他方式確定之彼等量使用。

【0079】 在其他治療劑為地塞米松的情況下，較佳劑量為1 mg至200 mg，較佳5 mg至100 mg，更佳10 mg至80 mg，且最佳20 mg至60 mg，例如40 mg或20 mg。

【0080】 在一個較佳具體實例中，多發性骨髓瘤患者尚未接受幹細胞移植或已在至少5年前接受過幹細胞移植，且其他治療劑為地塞米松，且地塞米松之劑量為40 mg或20 mg。視情況，患者可為75歲或更大。

【0081】 在一個較佳具體實例中，多發性骨髓瘤患者為75歲或更大，且視情況尚未接受幹細胞移植或已在至少5年前接受過幹細胞移植，且其他治療劑為地塞米松，且地塞米松之劑量為20 mg。

【0082】 一或多種其他治療劑（例如地塞米松）可與美氟芬或其鹽之劑的投予同時、相繼或分開使用。此類組合之個別組分可在療法過程期間在不同時間分別投予或以分次或單次組合形式並行投予。

【0083】 在其他治療劑為地塞米松之情況下，較佳地，地塞米松係在與美氟芬或其鹽之投予的同一天且同時、相繼或分開投予。更佳地，其與美氟芬或其鹽分開且在同一天投予。

【0084】 舉例而言，當用於本發明之美氟芬或其鹽視為治療週期之一部分（例如美氟芬或其鹽在持續X天之週期的第1天投予，且在接下來的X-1天無其他美氟芬服用）時，地塞米松可在與投予美氟芬的同一天（亦即，在第1天）同時、相繼或分開投予。X可為例如14至42天，較佳14至35天且更佳21至28天；例如21天或28天。

【0085】 在本發明之一個較佳具體實例中，地塞米松係在治療週期中之第1天投予。更佳地，在此類治療週期期間，亦每週投予地塞米松，例如在21天週期之第1天、第8天及第15天投予；或在28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天投予地塞米松。

【0086】 在另一較佳具體實例中，根據本發明，美氟芬或其鹽係在21天週期之第1天投予，且地塞米松係在該週期之第1天同時、相繼或分開投予，之後為20天休息，在彼時間期間無其他美氟芬投予；或根據本發明，美氟芬或其鹽係在28天週期之第1天投予，且地塞米松係在該週期之第1天同時、相繼或分開投予，之後為27天休息，在彼時間期間無其他美氟芬投予。較佳地，週期為28天。較佳地，地塞米松係在第1天與美氟芬或其鹽分開投予。較佳地，地塞米松係經口或經靜脈內投予。較佳地，地塞米松之劑量為20 mg或40 mg。

【0087】 在另一較佳具體實例中，當用於本發明之美氟芬或其鹽視為週期之一部分（例如美氟芬在持續X天之週期的第1天投予，且在接下來的X-1天無其他美氟芬服用）時，地塞米松係在與投予美氟芬的同一天（亦即，在第1天）同時、相繼或分開投予，且其後在該週期期間每週一次投予。舉例而言，取決於週期之長度，地塞米松係在第1天、第8天、第15天、第22天、第29天等投予。X可為例如14至42天，較佳14至35天且更佳21至28天；例如21天或28天。

【0088】 在此類具體實例中，根據本發明，美氟芬或其鹽係在21天週期之第1天投予，繼之為20天休息，在彼時間期間無其他美氟芬投予，且地塞米松係

在該週期之第1天及該21天週期之第8天及第15天同時、相繼或分開投予；或根據本發明，美氟芬或其鹽係在28天週期之第1天投予，繼之為27天休息，在彼時間期間無其他美氟芬投予，且地塞米松係在該週期之第1天及該28天週期之第8天、第15天及第22天同時、相繼或分開投予。較佳地，在第1天以口服劑或靜脈內劑（較佳為口服劑）形式與美氟芬或其鹽分開投予地塞米松。地塞米松之稍後劑可為口服劑或靜脈內劑（較佳地，稍後劑為口服劑）。

【0089】 應指出，本發明之關於本發明化合物及其用途所列舉之較佳態樣同樣適用於本發明之治療方法及本發明之製造方法。

套組

【0090】 本發明提供一種套組，其包含美氟芬或其鹽及一或多種其他治療劑，適用於在尚未接受幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤。

【0091】 本發明亦提供一種套組，其包含美氟芬或其鹽及一或多種其他治療劑，適用於已在至少5年前接受過幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤。

【0092】 本發明提供一種套組，其包含美氟芬或其鹽及一或多種其他治療劑，適用於在75歲或更大的且視情況尚未接受幹細胞移植或已在至少5年前接受過幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤。

【0093】 用於本發明之其他治療劑之實例包括類固醇（例如普賴松及地塞米松）、IMiD（例如沙利多邁、來那度胺及泊利度胺）、PI（例如硼替佐米、卡非佐米及依薩佐米）、組蛋白脫乙酰基酶（HDAC）抑制劑（例如帕比司他）、習知化學療法（例如黴法蘭、環磷醯胺、阿黴素、苯達莫司汀）、抗CD38抗體（達雷木單抗）及抗SLAMF7抗體（埃羅妥珠單抗）。用於本發明之其他治療劑之實例

亦包括針對B細胞成熟抗原之抗體（貝蘭單抗）、核輸出抑制劑（塞利尼索）及針對B細胞成熟抗原之自體嵌合抗原受體（CAR）T細胞療法（西達他金）。

【0094】 在本發明之一較佳具體實例中，本發明之套組中所包括之一或多種其他治療劑中之至少一者為類固醇（例如普賴松及地塞米松）、PI（例如硼替佐米、卡非佐米及依薩佐米）或抗CD38抗體（達雷木單抗）。在本發明之一較佳具體實例中，本發明之套組中所包括之一或多種其他治療劑中之至少一者為地塞米松、硼替佐米或達雷木單抗。

【0095】 在一個具體實例中，套組可包含美氟芬或其鹽、地塞米松，且視情況進一步包含硼替佐米及/或達雷木單抗。在一個具體實例中，套組可包含美氟芬或其鹽及地塞米松。

【0096】 如本文所描述，本發明之套組可用於本發明之治療及/或預防用途及方法。

【0097】 為避免疑義，美氟芬或其鹽以根據本發明之適合使用之形式及量存在於根據本發明之套組中。適合的醫藥調配物描述於本文中。所屬技術領域中具有通常知識者可容易地確定美氟芬或其鹽，及根據本發明適用之一或多種其他治療劑的量。

多發性骨髓瘤

【0098】 本發明之治療適用於治療尚未接受幹細胞移植之患者之多發性骨髓瘤。本發明之治療亦適用於治療已在至少5年前接受過幹細胞移植之患者之多發性骨髓瘤。本發明之治療亦適用於治療75歲或更大且視情況尚未接受幹細胞移植或已在至少5年前接受過幹細胞移植的患者之多發性骨髓瘤。本發明之治療亦適用於治療已接受過幹細胞移植且疾病隨後在移植之後至少36個月有進展之患者的多發性骨髓瘤。

【0099】 存在若干類別之多發性骨髓瘤，包括意義不明單株免疫球蛋白增高症（monoclonal gammopathy of undetermined significance，MGUS）、無症狀性骨髓瘤（進一步再分為和緩性骨髓瘤或惰性骨髓瘤）及症狀性骨髓瘤。多發性骨髓瘤可分類為原發性、頑抗性、復發性及復發性-頑抗性。

【0100】 復發性多發性骨髓瘤（亦稱為反覆性骨髓瘤）可定義為在最後一次治療劑時或在最後一次治療劑60天內復發之多發性骨髓瘤。復發性MM一般視為在對治療之先前反應之後疾病復發。

【0101】 頑抗性多發性骨髓瘤可定義為對特定治療無反應的多發性骨髓瘤。頑抗性骨髓瘤可能發生在從未自其治療療法發現反應之患者中或其可能發生在起初對治療起反應但在復發之後對同一治療無反應的患者中。

【0102】 復發性-頑抗性多發性骨髓瘤（RRMM）為特定亞型之頑抗性多發性骨髓瘤，且可定義為最初對治療起反應但在復發之後對治療無反應之多發性骨髓瘤。舉例而言，RRMM可定義為在最後一次治療劑之60天內復發且最初對治療起反應但在復發之後不對同一治療起反應之多發性骨髓瘤。復發性-頑抗性多發性骨髓瘤偶爾稱為頑抗性-復發性多發性骨髓瘤。

【0103】 當前可獲得7類經批准藥物用於治療MM，該等藥物亦即類固醇（例如普賴松及地塞米松）、IMiD（例如沙利多邁、來那度胺及泊利度胺）、PI（例如硼替佐米、卡非佐米及依薩佐米）、組蛋白脫乙酰基酶（HDAC）抑制劑（例如帕比司他）、習知化學療法（例如黴法蘭、環磷醯胺、阿黴素、苯達莫司汀）、抗CD38抗體（達雷木單抗）及抗SLAMF7抗體（埃羅妥珠單抗）。亦經核准的為針對B細胞成熟抗原之抗體（貝蘭單抗）、核輸出抑制劑（塞利尼索）及針對B細胞成熟抗原之自體嵌合抗原受體（CAR）T細胞療法（西達他金）。

【0104】 呈現有症狀、活躍的MM之患者接受初級誘導療法。亦考慮在約65歲以下且在其他方面健康良好之彼等患者用於與幹細胞移植（尤其自體幹細

胞移植)之合併療法以增強緩解持續時間 (Moreau, P.等人, J Clin Oncol (2011), 第29卷, 第1898-1906頁; Rosinol, L.等人, Expert Rev Hematol (2014) 第7卷, 第43-53頁。)。誘導療法之類型將視年齡、疾病狀況及其他共生病症之存在而極大地變化。多發性骨髓瘤之NCCN指南 (NCCN (2019). 「NCCN Guidelines for Patients」. National Comprehensive Cancer Network ; <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/myeloma-patient.pdf>) 提供推薦作為符合移植條件及非符合移植條件的患者之初級療法的方案清單。包括硼替佐米及來那度胺之方案最常用作初級療法; 對於非移植候選者, 此等藥劑通常與烷基化劑組合。2014年國際骨髓瘤工作組 (International Myeloma Working Group 2014) 之共識申明中存在針對不符合標準幹細胞移植條件之患者所推薦的若干治療方案 (Palumbo, A.等人, J Clin Oncol (2014) 第32卷, 第587-600頁)。在服用此等藥劑中之每一者之後總會發生復發且需要補救療法。

【0105】 頑抗性多發性骨髓瘤 (及/或RRMM) 可能來自選自以下者之一類藥物中之至少一種藥物有頑抗性: 蛋白酶抑制劑 (PI)、免疫調節藥物 (IMiD)、烷基化劑或抗CD38抗體。一些頑抗性多發性骨髓瘤 (及/或RRMM) 將對來自選自以下者之更多類藥物中之兩類中的一或多種 (例如1、2、3、4或5種或更多種) 藥物有頑抗性: 蛋白酶抑制劑 (PI)、免疫調節藥物 (IMiD)、烷基化劑或抗CD38抗體。頑抗性多發性骨髓瘤 (及/或RRMM) 可能甚至對選自以下者之兩類或更多類之藥物中之兩種或更多種藥物有頑抗性: 蛋白酶抑制劑 (PI)、免疫調節藥物 (IMiD)、烷基化劑及抗CD38抗體。

【0106】 針對疾病復發之任何個體之治療選擇將視許多變數而定, 包括對於初始化學療法之反應及持續時間、共生病症、骨髓儲備及患者是否經歷惰性或侵襲性復發。RRMM之治療選擇尤其具有挑戰性。上文提及之經批准藥物中的一些的多種療法及組合可供用於治療RRMM。一般而言, 骨髓瘤患者在其壽命

期間將接受平均4至8種不同方案。然而，儘管可獲得有效療法，但此等藥劑與其他療法且彼此之最佳組合及順序仍不清楚。最終，患者在所有當前可用選項後復發。

【0107】 在許多情況下，若疾病在最後療法結束之後超過6至12個月時復發，則可重新使用與誘導療法所用相同之藥劑以用於復發性疾病。然而，若復發在更短持續時間之後出現，則患者對初始療法有頑抗性，或疾病與如腎衰竭或高鈣血症之嚴重症狀相關，通常選擇具有不同作用機制（類別轉換）之方案。

【0108】 根據本發明使用之美氟芬或其鹽適用於患者中之前述類別及種類之多發性骨髓瘤中之任一者，該患者尚未接受幹細胞移植，或已在至少5年前接受過幹細胞移植，及/或為75歲或更大，或已接受過幹細胞移植且疾病隨後在移植之後至少36個月有進展。其尤其適用於尚未接受幹細胞移植之患者。

【0109】 根據本發明使用之美氟芬或其鹽在尚未接受幹細胞移植或已在至少5年前接受過幹細胞移植及/或為75歲或更大的患者（及尤其尚未接受幹細胞移植之患者）中極有效地治療頑抗性、復發性及復發性-頑抗性多發性骨髓瘤。

【0110】 舉例而言，根據本發明使用之美氟芬或其鹽適用於以下患者：尚未接受幹細胞移植或已在至少5年前接受過幹細胞移植或已接受過幹細胞移植且疾病隨後在移植之後至少36個月有進展及/或為75歲或更大的患者（及尤其尚未接受幹細胞移植之患者），及對蛋白酶抑制劑（PI）、免疫調節藥物（IMiD）、烷基化劑或抗CD38抗體有頑抗性（例如頑抗性或復發性-頑抗性）的患者。

【0111】 根據本發明使用之美氟芬或其鹽尤其適用於以下患者：尚未接受幹細胞移植或已在至少5年前接受過幹細胞移植或已接受過幹細胞移植且疾病隨後在移植之後至少36個月有進展及/或為75歲或更大的患者（及尤其尚未接受幹細胞移植之患者），及對烷基化劑，例如低劑量黴法蘭、高劑量黴法蘭及環磷醯胺中之一或多者有頑抗性（例如頑抗性或復發性-頑抗性）的患者。其尤其適

用於以下患者：尚未接受幹細胞移植或已在至少5年前接受過幹細胞移植或已接受過幹細胞移植且疾病隨後在移植之後至少36個月有進展及/或為75歲或更大的患者（及尤其尚未接受幹細胞移植之患者），及對抗CD38抗體有頑抗性（例如頑抗性或復發性-頑抗性）的患者。其極尤其適用於以下患者：尚未接受幹細胞移植或已在至少5年前接受過幹細胞移植或已接受過幹細胞移植且疾病隨後在移植之後至少36個月有進展及/或為75歲或更大的患者（及尤其尚未接受幹細胞移植之患者），及對來那度胺有頑抗性（例如頑抗性或復發性-頑抗性）且尤其對其中來那度胺為該患者接受之針對多發性骨髓瘤之最後治療的來那度胺有頑抗性（例如頑抗性或復發性-頑抗性）的患者。其亦適用於以下患者：尚未接受幹細胞移植或已在至少5年前接受過幹細胞移植或已接受過幹細胞移植且疾病隨後在移植之後至少36個月有進展及/或為75歲或更大的患者（及尤其尚未接受幹細胞移植之患者），及對來自選自以下者之更多類藥物中之兩類中的一或多種（例如1、2、3、4或5種或更多種）藥物有頑抗性的患者：蛋白酶抑制劑（PI）、免疫調節藥物（IMiD）、烷基化劑及抗CD38抗體。

【0112】 其亦尤其適用於以下患者：尚未接受幹細胞移植或已在至少5年前接受過幹細胞移植或已接受過幹細胞移植且疾病隨後在移植之後至少36個月有進展及/或為75歲或更大的患者（及更尤其尚未接受幹細胞移植之患者），及對來自選自以下者之更多類藥物中之兩類中的一或多種（例如1、2、3、4或5種或更多種）藥物有頑抗性的患者：蛋白酶抑制劑（PI）、免疫調節藥物（IMiD）、烷基化劑及抗CD38抗體。

【0113】 根據本發明使用之美氟芬或其鹽亦尤其適用於對至少一種免疫調節藥物（IMiD）有頑抗性（例如頑抗性或復發性-頑抗性）之患者，且更尤其適用於至少對免疫調節藥物來那度胺有頑抗性（例如頑抗性或復發性-頑抗性）之患者，且更尤其適用於至少對來那度胺及1、2、3或4種其他藥物（例如至少一

種選自蛋白酶抑制劑 (PI)、免疫調節藥物 (IMiD) 烷基化劑及抗CD38抗體之藥物) 有頑抗性的患者。舉例而言, 2、3或4種其他藥物包括至少一種蛋白酶抑制劑 (PI) 及免疫調節藥物 (IMiD)。舉例而言, 多發性骨髓瘤患者可能已接受至少在前的三線治療且患有對至少一種蛋白酶體抑制劑、一種免疫調節劑及一種抗CD38單株抗體有頑抗性的疾病, 且已在最後一次療法時或之後展現疾病進展。若患者已經歷先前的自體幹細胞移植 (ASCT), 則出現進展之時間應為距彼移植之至少3年。

【0114】 根據本發明使用之美氟芬或其鹽亦尤其適用於具有 $\leq 1.855 \text{ m}^2$ 之中位數體表面積 (BSA) 的患者。

【0115】 在一個尤其較佳具體實例中, 本發明適用於在尚未接受幹細胞移植、患有RRMM、對免疫調節來那度胺有頑抗性且已接受在前的2、3或4線治療 (例如在前的3線治療) 之患者中治療多發性骨髓瘤。

【0116】 在另一具體實例中, 本發明適用於在已在至少5年前接受過幹細胞移植、患有RRMM、對免疫調節來那度胺有頑抗性且已接受在前的2、3或4線治療 (例如在前的3線治療) 之患者中治療多發性骨髓瘤。

【0117】 在另一具體實例中, 本發明適用於在至少75歲或更大的 (且例如已在至少5年前接受過幹細胞移植或尚未接受幹細胞移植)、患有RRMM、對免疫調節來那度胺有頑抗性且已接受在前的2、3或4線治療 (例如在前的3線治療) 之患者中治療多發性骨髓瘤。

【0118】 在另一具體實例中, 本發明適用於在已接受過幹細胞移植且疾病隨後在移植之後至少36個月有進展、患有RRMM、對免疫調節來那度胺有頑抗性且已接受在前的2、3或4線治療 (例如在前的3線治療) 之患者中治療多發性骨髓瘤。

【0119】 在前的三線治療可例如為一種蛋白酶體抑制劑 (例如, 硼替佐米、

卡非佐米或依薩佐米)、一種免疫調節劑(來那度胺、泊利度胺或沙利多邁)及一種抗CD38單株抗體(例如,達雷木單抗)。

【0120】 根據本發明使用之美氟芬或其鹽亦適用於至少對泊利度胺及/或達雷木單抗有頑抗性(例如,頑抗性或復發性-頑抗性)之患者。

【0121】 本發明尤其有益於尚未接受幹細胞移植或已在至少5年前接受過幹細胞移植或已接受過幹細胞移植且疾病隨後在移植之後至少36個月有進展(及尤其尚未接受幹細胞移植之患者),及具有以下情況之多發性骨髓瘤患者:

已接受至少在前的2線針對多發性骨髓瘤之治療,例如至少在前的2線治療,其包括來那度胺及蛋白酶抑制劑,其可為相繼地或作為組合治療方案之一部分;及/或

對最後一線療法及/或在治療之前18個月內所投予之來那度胺有頑抗性(例如,復發性及頑抗性,或頑抗性);及/或

至少對烷基化劑有頑抗性(例如復發性及頑抗性,或頑抗性);及/或

至少對抗CD38抗體有頑抗性(例如復發性及頑抗性,或頑抗性);及/或

至少對免疫調節藥物(IMiD)有頑抗性(例如復發性及頑抗性,或頑抗性);及/或

對來那度胺有頑抗性(例如頑抗性或復發性-頑抗性);且尤其對來那度胺有頑抗性(例如頑抗性或復發性-頑抗性),其中來那度胺為該患者接受之針對多發性骨髓瘤之最後治療;及/或

對來自選自蛋白酶抑制劑(protease inhibitor, PI)、免疫調節藥物(IMiD)、烷基化劑及抗CD38抗體之更多類藥物中之兩類中的一或多種(例如1、2、3、4或5種或更多種)藥物有頑抗性;及/或

至少對來那度胺及1、2、3或4種其他藥物,例如至少一種選自蛋白酶抑制劑(PI)、免疫調節藥物(IMiD)烷基化劑及抗CD38抗體之藥物(或例如2、3或4

種包括至少一種蛋白酶抑制劑（PI）及免疫調節藥物（IMiD）之其他藥物）有頑抗性（例如頑抗性或復發性-頑抗性）。

【0122】 在此類具體實例中，患者可患有RRMM及/或患者可為75歲或更大。

【0123】 本發明亦尤其有益於尚未接受幹細胞移植或已在至少5年前接受過幹細胞移植或已接受過幹細胞移植且疾病隨後在移植之後至少36個月有進展及/或為75歲或更大（及尤其尚未接受幹細胞移植之患者），及具有以下情況之多發性骨髓瘤患者：

已接受過在前的2線治療；及/或

對烷基化劑有頑抗性（頑抗性或復發性頑抗性）；及/或

對抗CD38抗體有頑抗性（頑抗性或復發性頑抗性）；及/或

患者接受之針對多發性骨髓瘤的最後治療為免疫調節藥物（IMiD），且尤其來那度胺；及/或

對最後一線療法及在治療之前18個月內所投予之來那度胺（ ≥ 10 mg）兩者有頑抗性（復發性及頑抗性或頑抗性）。

【0124】 在此類具體實例中，患者可患有RRMM及/或患者可為75歲或更大。

【0125】 根據本發明使用之美氟芬或其鹽及地塞米松之組合極其適用於治療頑抗性、復發性及復發性-頑抗性多發性骨髓瘤，且更尤其適用於治療復發性-頑抗性多發性骨髓瘤。舉例而言，本發明之包含投予美氟芬及地塞米松的方法及用途，適用於對蛋白酶抑制劑（PI）、免疫調節藥物（IMiD）、烷基化劑或抗CD38抗體有頑抗性（例如頑抗性或復發性-頑抗性）之患者。其尤其適用於對烷基化劑，例如低劑量黴法蘭、高劑量黴法蘭及環磷醯胺中之一或多者有頑抗性（例如頑抗性或復發性-頑抗性）之患者。其亦適用於對來自選自蛋白酶抑制劑

(PI)、免疫調節藥物 (IMiD)、烷基化劑及抗CD38抗體之更多類藥物中之兩類中的一或多種 (例如1、2、3、4或5種或更多種) 藥物有頑抗性的患者。本發明之包含投予美氟芬及地塞米松之方法及用途亦極尤其適用於對至少一種免疫調節藥物 (IMiD) 有頑抗性 (例如頑抗性或復發性-頑抗性) 之患者，且更尤其適用於至少對免疫調節藥物來那度胺有頑抗性 (例如頑抗性或復發性-頑抗性) 之患者；且更尤其適用於至少對來那度胺及1、2、3或4種其他藥物 (例如至少一種選自蛋白酶抑制劑 (PI)、免疫調節藥物 (IMiD) 烷基化劑及抗CD38抗體之藥物) 有頑抗性的患者。舉例而言，2、3或4種其他藥物包括至少一種蛋白酶抑制劑 (PI) 及免疫調節藥物 (IMiD)。本發明之包含投予美氟芬及地塞米松的方法及用途，亦尤其適用於至少對泊利度胺及/或達雷木單抗有頑抗性 (例如，頑抗性或復發性-頑抗性) 之患者。

【0126】 如上文所描述，本發明提供針對多發性骨髓瘤患者之亞群之治療。一個亞群為尚未接受幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者。為避免疑義，「尚未接受幹細胞移植之患者」為在其壽命期間從未接受過幹細胞移植之患者。因此，在本發明之治療之前 (或期間)，患者從未接受過幹細胞移植。幹細胞移植之實例包括自體幹細胞移植、串聯幹細胞移植、同種異體幹細胞移植、供體淋巴球輸注或微型移植。在本發明之例示性具體實例中，尚未接受幹細胞移植之患者為尚未接受自體幹細胞移植之患者。

【0127】 尚未接受幹細胞移植之患者可能已選擇不接受彼治療，或可能已在對其健康進行個體評估之後由醫學專業人員建議其不為適用於此類型治療之候選者。舉例而言，幹細胞移植通常不建議用於超過65歲或70歲之患者，除非其具有極佳身體健康狀況。幹細胞移植亦通常不建議用於具有諸如心臟病及/或肺病之潛在醫學病狀的患者。視其他因素而定，例如多發性骨髓瘤之類型及分期、其侵襲性及對治療之反應性，亦可能不建議幹細胞移植。由於多發性骨髓瘤患者

基於選擇或疾病特徵可能尚未進行幹細胞移植存在許多原因，因此，此為可有益於特定治療之患者群體，極出人意料。如圖1至圖4中所示，益處存在於尚未接受幹細胞移植之患者群體內之患者子組中。

【0128】 在本發明之某些較佳具體實例中，多發性骨髓瘤患者尚未接受幹細胞移植且：

為至少65、70、75或80歲（較佳至少75或80歲）；及/或

患有心血管疾病；及/或

患有肺病。

【0129】 本發明人亦已發現，本發明之對於尚未接受幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者的治療亦尤其有益於尚未接受幹細胞移植且具有以下情況之患者：

具有 $\leq 1.855 \text{ m}^2$ 之中位數體表面積（body surface area，BSA）；及/或

具有經修正之多發性骨髓瘤國際分期系統（Revised Multiple Myeloma International Staging System，R-ISS）為I或II之ISS分類的多發性骨髓瘤；及/或

鑒於該患者之細胞遺傳學為高風險患者；及/或

具有受損的腎功能（例如，低於60毫升/分鐘（mL/min）或60至90 mL/min之肌酸清除率；且尤其低於60 mL/min之肌酸清除率）。

【0130】 本發明人亦已發現，本發明之對於尚未接受幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者的治療極尤其有益於尚未接受幹細胞移植且具有以下情況之患者：

患有RRMM；及/或

對來那度胺有頑抗性（例如對在治療之前18個月內所投予之來那度胺（例如 $\geq 10 \text{ mg}$ ）有頑抗性）；及/或

已接受至少在前的2線治療（例如在前的2、3或4線治療）。

【0131】 本發明人亦已發現，本發明之對於尚未接受幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者的治療極尤其有益於尚未接受幹細胞移植且具有以下情況之患者：

患有RRMM；及

對來那度胺有頑抗性（例如對在治療之前18個月內所投予之來那度胺（例如 ≥ 10 mg）有頑抗性）；及

已接受至少在前的2線治療（例如在前的2、3或4線治療）。

【0132】 由於本發明之治療係針對尚未接受幹細胞移植之患者，因此本發明之方法及用途可進一步包含以下步驟：確定患者是否已接受幹細胞移植，且若患者尚未接受幹細胞移植，則向尚未接受幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者投予美氟芬或其鹽。

【0133】 一般熟練之醫師可容易地確定多發性骨髓瘤患者是否已接受幹細胞移植，例如藉由詢問患者及/或檢查其醫療記錄。

【0134】 舉例而言，本發明提供一種用於在多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤之方法，其包含確定該患者是否已接受幹細胞移植，且若該患者尚未接受幹細胞移植，則向尚未接受幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者投予美氟芬或其鹽。

【0135】 本發明進一步提供一種用於在多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤之方法，其包含確定該患者是否已接受幹細胞移植，且若該患者尚未接受幹細胞移植，則向尚未接受幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者投予美氟芬或其鹽及地塞米松。本發明人亦已發現，本發明之對於尚未接受幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者的治療亦尤其有益於尚未接受幹細胞移植且不符合（在本文中亦稱為『不適合』）幹細胞移植條件之患者。

【0136】 一般熟練之醫師可容易地確定多發性骨髓瘤患者在對其健康進行個體評估之後是否適合於幹細胞移植，例如考慮年齡、身體健康狀況、潛在醫學病狀（諸如心臟病及/或肺病）及其他因素，例如多發性骨髓瘤之類型及分期、其侵襲性及對治療之反應性。

【0137】 因此，本發明可進一步包含以下步驟：確定患者是否適合於幹細胞移植，且若患者不適合於幹細胞移植，則向尚未接受幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者投予美氟芬或其鹽。

【0138】 舉例而言，本發明提供一種用於在多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤之方法，其包含確定該患者是否適合於幹細胞移植，且若該患者不適合於幹細胞移植，則向尚未接受幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者投予美氟芬或其鹽。

【0139】 本發明進一步提供一種用於在多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤之方法，其包含確定該患者是否適合於幹細胞移植，且若該患者不適合於幹細胞移植，則向尚未接受幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者投予美氟芬或其鹽及地塞米松。

【0140】 本發明進一步提供一種用於在多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤之方法，其包含確定該患者是否已接受幹細胞移植及確定該患者是否適合於幹細胞移植，且若該患者尚未接受幹細胞移植且不適合於幹細胞移植，則向尚未接受幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者投予美氟芬或其鹽。

【0141】 在某些具體實例中，本發明提供一種用於在多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤之方法，其包含確定該患者是否已接受幹細胞移植及該患者是否適合於幹細胞移植，且若該患者尚未接受幹細胞移植且不適合於幹細胞移植，則向尚未接受幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者投予美氟芬或其鹽及地塞米松。

【0142】 本發明進一步提供美氟芬或其鹽，其用於在尚未接受幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤，且該患者不適合於幹細胞移植。本發明進一步提供美氟芬或其鹽及地塞米松，其用於在尚未接受幹細胞移植且不適合於幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤。

【0143】 本發明進一步提供針對已在至少2.5年前且較佳至少5年前接受過幹細胞移植的多發性骨髓瘤患者之亞群的治療。為避免疑義，「已在至少X年前接受過幹細胞移植之患者 (patient who has received a stem cell transplant that was at least X years ago)」為已在過去接受過幹細胞移植但在接受根據本發明之治療之前未接受幹細胞移植至少X年的患者。(舉例而言，「已在至少5年前接受過幹細胞移植之患者 (patient who has received a stem cell transplant that was at least 5 years ago)」為已在過去接受過幹細胞治療但在接受根據本發明之治療之前未接受幹細胞移植至少5年的患者。)因此，在本發明之治療之前至少X年(例如5年)，患者未接受幹細胞移植，但其在過去X年(例如5年)以上接受過幹細胞移植。因此，此類患者可替代地描述為「未接受幹細胞移植至少X年」之患者。舉例而言，已在至少5年前接受過幹細胞移植之患者可替代地描述為未接受幹細胞移植至少5年之患者。幹細胞移植之實例包括自體幹細胞移植、串聯幹細胞移植、同種異體幹細胞移植、供體淋巴球輸注或微型移植。在本發明之例示性具體實例中，已在至少X年前(例如至少5年前)接受過幹細胞移植之患者為已在至少X年前(例如至少5年前)接受過自體幹細胞移植之患者。

【0144】 在某些具體實例中，本發明提供針對已在至少2.5年前、至少5年前、至少6年前、至少7年前、至少8年前、至少9年前、至少10年前、至少12年前或至少15年前接受過幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者之亞群的治療。在較佳具體實例中，本發明提供針對已在至少5年前、至少6年前、至少7年前、至少8年前、至少9年前、至少10年前、至少12年前或至少15年前接受過幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者之亞群的治療。

【0145】 已在至少5年前接受過幹細胞移植之患者可能已在彼時間選擇不接受進一步幹細胞移植治療，或可能已在對其健康進行個體評估之後由醫學專業人員建議其不為適用於此類型治療之候選者。舉例而言，歸因於其年齡、潛在

醫學病狀（諸如心臟病及/或肺病）或其他因素，例如多發性骨髓瘤之類型及分期、其侵襲性及對治療之反應性。如圖7及圖8中所示，尤其與已在前2.5年接受過幹細胞移植之患者相比，益處存在於已在至少2.5年前且尤其至少5年前接受過幹細胞移植之患者群體內之患者子組中。

【0146】 在本發明之某些具體實例中，多發性骨髓瘤患者已在至少5年前接受過幹細胞移植且：

為至少65、70、75或80歲（較佳至少75或80歲）；及/或
患有心血管疾病；及/或
患有肺病。

【0147】 在本發明之某些具體實例中，多發性骨髓瘤患者已在至少5年前接受過幹細胞移植且：

具有 $\leq 1.855 \text{ m}^2$ 之中位數體表面積（BSA）；及/或
具有經修正之多發性骨髓瘤國際分期系統（R-ISS）為I或II之ISS分類的多發性骨髓瘤；及/或
鑒於該患者之細胞遺傳學為高風險患者；及/或
具有受損的腎功能（例如，低於60毫升/分鐘（mL/min）或60至90 mL/min之肌酸清除率；且尤其低於60 mL/min之肌酸清除率）。

【0148】 在本發明之某些具體實例中，多發性骨髓瘤患者已在至少5年前接受過幹細胞移植且：

患有RRMM；及/或（較佳地，及）
對來那度胺有頑抗性（例如對在治療之前18個月內所投予之來那度胺（例如 $\geq 10 \text{ mg}$ ）有頑抗性）；及/或（較佳地，及）
已接受至少在前的2線治療（例如在前的2、3或4線治療）。

【0149】 由於本發明之治療係針對已在至少5年前接受過幹細胞移植之患

者，因此本發明之方法及用途可進一步包含以下步驟：確定患者是否已在至少5年前接受過幹細胞移植，且若患者已在至少5年前接受過幹細胞移植，則向該患者投予美氟芬或其鹽。

【0150】 一般熟練之醫師可容易地確定多發性骨髓瘤患者是否已在至少5年前接受過幹細胞移植，例如藉由詢問患者及/或檢查其醫療記錄是否其已接受過幹細胞移植，且若其已接受，是否其已在不到5年前進行了幹細胞移植。

【0151】 舉例而言，本發明提供一種用於在多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤之方法，其包含確定該患者是否已在至少5年前接受過幹細胞移植，且若該患者已在至少5年前接受過幹細胞移植，則向已在至少5年前接受過幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者投予美氟芬或其鹽。

【0152】 本發明進一步提供一種用於在多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤之方法，其包含確定該患者是否已在至少5年前接受過幹細胞移植，且若該患者已在至少5年前接受過幹細胞移植，則向已在至少5年前接受過幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者投予美氟芬或其鹽及地塞米松。

【0153】 本發明人亦已發現，本發明之對於尚未接受幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者的治療亦尤其有益於已在至少5年前接受過幹細胞移植且不符合（在本文中亦稱為『不適合』）（進一步）幹細胞移植條件之患者。

【0154】 由於本發明之治療係針對已在至少5年前接受過幹細胞移植之患者，因此本發明之方法及用途可進一步包含以下步驟：確定患者是否適合於幹細胞移植，且若患者不適合於幹細胞移植，則向已在至少5年前接受過幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者投予美氟芬或其鹽。

【0155】 舉例而言，本發明提供一種用於在多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤之方法，其包含確定該患者是否適合於幹細胞移植，且若該患者不適合於幹細胞移植，則向已在至少5年前接受過幹細胞移植之多發性骨髓瘤患

者投予美氟芬或其鹽。

【0156】 本發明進一步提供一種用於在多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤之方法，其包含確定該患者是否適合於幹細胞移植，且若該患者不適合於幹細胞移植，則向已在至少5年前接受過幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者投予美氟芬或其鹽及地塞米松。

【0157】 本發明進一步提供一種用於在多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤之方法，其包含確定該患者是否已在至少5年前接受過幹細胞移植及確定該患者是否適合於幹細胞移植，且若該患者已在至少5年前接受過幹細胞移植且不適合於幹細胞移植，則向已在至少5年前接受過幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者投予美氟芬或其鹽。

【0158】 在某些具體實例中，本發明提供一種用於在多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤之方法，其包含確定該患者是否已在至少5年前接受過幹細胞移植及確定該患者是否適合於幹細胞移植，且若該患者已在至少5年前接受過幹細胞移植且不適合於幹細胞移植，則向已在至少5年前接受過幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者投予美氟芬或其鹽及地塞米松。

【0159】 本發明進一步提供美氟芬或其鹽，其用於在已在至少5年前接受過幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤，且該患者不適合於幹細胞移植。本發明進一步提供美氟芬或其鹽及地塞米松，其用於在已在至少5年前接受過幹細胞移植且不適合於幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤。

【0160】 本發明亦提供針對75歲或更大的多發性骨髓瘤患者之亞群的治療。此類患者亦可能尚未接受幹細胞治療，或已在至少5年前接受過幹細胞移植。如實施例1之結果部分中所論述以及圖1及圖3中所示，本發明之治療益處存在於75歲或更大的患者群體內之患者子組中。

【0161】 在某些具體實例中，本發明提供針對78歲或更大、80歲或更大或85歲或更大的多發性骨髓瘤患者之亞群的治療。

【0162】 在本發明之某些具體實例中，多發性骨髓瘤患者為75歲或更大且：

尚未接受幹細胞移植或已在至少5年前（例如至少6年前、至少7年前、至少8年前、至少9年前、至少10年前、至少12年前或至少15年前）接受過幹細胞移植；及/或

患有心血管疾病；及/或

患有肺病。

【0163】 在本發明之某些具體實例中，多發性骨髓瘤患者為75歲或更大且：

尚未接受幹細胞移植或已在至少5年前（例如至少6年前、至少7年前、至少8年前、至少9年前、至少10年前、至少12年前或至少15年前）接受過幹細胞移植；及/或

具有 $\leq 1.855 \text{ m}^2$ 之中位數體表面積（BSA）；及/或

具有經修正之多發性骨髓瘤國際分期系統（R-ISS）為I或II之ISS分類的多發性骨髓瘤；及/或

鑒於該患者之細胞遺傳學為高風險患者；及/或

具有受損的腎功能（例如，低於60毫升/分鐘（mL/min）或60至90 mL/min之肌酸清除率；且尤其低於60 mL/min之肌酸清除率）。

【0164】 在本發明之某些具體實例中，多發性骨髓瘤患者為75歲或更大且：

患有RRMM；及/或（較佳地，及）

對來那度胺有頑抗性（例如對在治療之前18個月內所投予之來那度胺（例如

≥ 10 mg有頑抗性) 治療); 及/或 (較佳地, 及)

已接受至少在前的2線治療 (例如在前的2、3或4線治療)。

【0165】 在此類具體實例中, 該患者可視情況未接受幹細胞移植或已在至少5年前 (例如至少6年前、至少7年前、至少8年前、至少9年前、至少10年前、至少12年前或至少15年前) 接受過幹細胞移植。

【0166】 由於本發明之治療係針對75歲或更大的患者, 因此本發明之方法及用途可進一步包含以下步驟: 確定患者是否為75歲或更大, 且若患者為75歲或更大, 則向75歲或更大的多發性骨髓瘤患者投予美氟芬或其鹽。

【0167】 一般熟練之醫師可容易地確定多發性骨髓瘤患者是否為75歲或更大, 例如藉由詢問患者及/或檢查其醫療記錄。

【0168】 舉例而言, 本發明提供一種用於在多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤之方法, 其包含確定該患者是否為75歲或更大, 且若該患者為75歲或更大, 則向75歲或更大的多發性骨髓瘤患者投予美氟芬或其鹽。

【0169】 本發明進一步提供一種用於在多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤之方法, 其包含確定該患者是否為75歲或更大, 且若該患者為75歲或更大, 則向75歲或更大的多發性骨髓瘤患者投予美氟芬或其鹽及地塞米松。

【0170】 本發明人亦已發現, 本發明之對於75歲或更大的多發性骨髓瘤患者的治療亦尤其有益於75歲或更大的且不符合 (在本文中亦稱為『不適合』) 幹細胞移植條件 (及甚至更尤其尚未接受幹細胞移植或已在至少5年前接受過幹細胞移植) 之患者。

【0171】 由於本發明之治療係針對75歲或更大的患者, 因此本發明之方法及用途可進一步包含以下步驟: 確定該患者是否適合於幹細胞移植, 且若該患者不適合於幹細胞移植, 則向75歲或更大的多發性骨髓瘤患者投予美氟芬或其鹽。舉例而言, 本發明提供一種用於在多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓

瘤之方法，其包含確定該患者是否適合於幹細胞移植，且若該患者不適合於幹細胞移植，則向75歲或更大的多發性骨髓瘤患者投予美氟芬或其鹽。本發明進一步提供一種用於在多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤之方法，其包含確定該患者是否適合於幹細胞移植，且若該患者不適合於幹細胞移植，則向75歲或更大的多發性骨髓瘤患者投予美氟芬或其鹽及地塞米松。

【0172】 本發明進一步提供一種用於在多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤之方法，其包含確定該患者是否為75歲或更大及確定該患者是否適合於幹細胞移植，且若該患者為75歲或更大且不適合於幹細胞移植，則向75歲或更大的多發性骨髓瘤患者投予美氟芬或其鹽。

【0173】 在某些具體實例中，本發明提供一種用於在多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤之方法，其包含確定該患者是否為75歲或更大及該患者是否適合於幹細胞移植，且若該患者為75歲或更大且不適合於幹細胞移植，則向75歲或更大的多發性骨髓瘤患者投予美氟芬或其鹽及地塞米松。

【0174】 本發明進一步提供美氟芬或其鹽，其用於在75歲或更大的多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤，且該患者不適合於幹細胞移植。本發明進一步提供美氟芬或其鹽及地塞米松，其用於在75歲或更大的且不適合於幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤。

【0175】 本發明進一步提供一種用於在多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤之方法，其包含確定該患者是否已接受幹細胞移植且疾病隨後在移植之後至少36個月有進展，且若該患者已接受幹細胞移植且疾病隨後在移植之後至少36個月有進展，則向該患者投予美氟芬或其鹽。

【0176】 本發明進一步提供一種用於在多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤之方法，其包含確定該患者是否已接受幹細胞移植且疾病隨後在移植之後至少36個月有進展，且若該患者已接受幹細胞移植且疾病隨後在移植

之後至少36個月有進展，則向該患者投予美氟芬或其鹽及地塞米松。

【0177】 在此類治療75歲或更大的多發性骨髓瘤患者的用途及方法中，該患者亦可為尚未接受幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者，或為已在至少5年前接受過幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者。因此，在治療75歲或更大的且尚未接受幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者的用途及方法中，本發明之方法及用途可進一步包含以下步驟：確定該患者是否已接受過幹細胞移植，且若該患者尚未接受幹細胞移植，則向75歲或更大的且尚未接受幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者投予美氟芬或其鹽（及視情況選用之地塞米松）。在治療75歲或更大的且已在至少5年前接受過幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者的用途及方法中，本發明之方法及用途可進一步包含以下步驟：確定該患者是否已在至少5年前接受過幹細胞移植，且若該患者已在至少5年前接受過幹細胞移植，則向75歲或更大的且已在至少5年前接受過幹細胞移植之多發性骨髓瘤患者投予美氟芬或其鹽（及視情況選用之地塞米松）。

【0178】 以下條項進一步定義本發明之具體實例：

§1. 美氟芬或其鹽及地塞米松，其用於在多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤，該患者具有以下情況：

- 尚未接受幹細胞移植；或
- 已在至少5年前接受過幹細胞移植；或
- 為75歲或更大；或
- 尚未接受幹細胞移植且為75歲或更大，或已在至少5年前接受過幹細胞移植且為75歲或更大；或
- 已接受過幹細胞移植且疾病隨後在該移植之後至少36個月有進展。

§2. 如條項1之美氟芬或其鹽及地塞米松，其中該美氟芬係以約1至150 mg之劑量（不包括任何相對離子之質量），例如1至50 mg之劑量（不包括任何相對離

子之質量)(例如1、5、10、15、20、25、30、35、40、45或50 mg)投予。

§3. 如條項1或2之美氟芬或其鹽及地塞米松，其中該地塞米松係以約5 mg至100 mg、更佳10 mg至80 mg且最佳20 mg至60 mg(例如40 mg或20 mg)之劑量投予。

§4. 如條項1至3中任一項之美氟芬或其鹽，其中美氟芬之劑係在1至42天(例如21至35天，且尤其21天、28天、29天、30天或35天)之週期之第1天投予。

§5. 如條項1至4中任一項之美氟芬或其鹽及地塞米松，其中美氟芬之劑量(不包括任何鹽之質量)係以非經腸劑形式以0.3至1.8 mg/min之輸注速率(例如以非經腸劑形式以1.1至1.8 mg/min之輸注速率)投予。

§6. 如條項1至5中任一項之美氟芬或其鹽及地塞米松，其中該美氟芬或其鹽係與該地塞米松(例如20 mg或40 mg地塞米松之劑量)同時、相繼或分開投予。

§7. 如條項1至5中任一項之美氟芬或其鹽及地塞米松，其中該美氟芬或其鹽係與一或多種其他治療劑同時、相繼或分開投予，例如其中該一或多種其他治療劑係選自類固醇(例如普賴松)、IMiD(例如沙利多邁、來那度胺及泊利度胺)、PI(例如硼替佐米、卡非佐米及依薩佐米)、組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑(例如帕比司他)、習知化學療法(例如黴法蘭、環磷醯胺、阿黴素、苯達莫司汀)、抗CD38抗體(達雷木單抗)及抗SLAMF7抗體(埃羅妥珠單抗);且較佳地，該一或多種其他治療劑選自達雷木單抗及硼替佐米。

§8. 一種包含美氟芬或其鹽之醫藥調配物，及一種包含地塞米松之醫藥調配物，其如條項1至7中任一項所定義使用。

§9. 一種用於治療或預防多發性骨髓瘤之方法，其包含以下步驟：向多發性骨髓瘤患者投予美氟芬或其鹽及地塞米松，該患者具有以下情況：

- 尚未接受幹細胞移植；或
- 已在至少5年前接受過幹細胞移植；或

- 為75歲或更大；或

- 尚未接受幹細胞移植且為75歲或更大，或已在至少5年前接受過幹細胞移植且為75歲或更大。

§10. 如條項9之方法，其中該患者另外與美氟芬或本文之鹽同時、相繼或分開經投予一或多種其他治療劑，其選自：類固醇（例如普賴松及地塞米松）、IMiD（例如沙利多邁、來那度胺及泊利度胺）、PI（例如硼替佐米、卡非佐米及依薩佐米）、組蛋白脫乙酰基酶（HDAC）抑制劑（例如帕比司他）、習知化學療法（例如黴法蘭、環磷醯胺、阿黴素、苯達莫司汀）、抗CD38抗體（達雷木單抗）及抗SLAMF7抗體（埃羅妥珠單抗）；或選自針對B細胞成熟抗原之抗體（貝蘭單抗）、核輸出抑制劑（塞利尼索）及針對B細胞成熟抗原之自體性嵌合抗原受體（CAR）T細胞療法（西達他金），且較佳地，該一或多種其他治療劑選自達雷木單抗及硼替佐米。

§11. 如條項9或10之方法，其中該方法包含確定該患者是否已接受幹細胞移植且若該患者尚未接受幹細胞移植，則向該患者投予美氟芬或其鹽；或

確定該患者是否已在至少5年前接受過幹細胞移植且若該患者已在至少5年前接受過幹細胞移植，則向該患者投予美氟芬或其鹽；及/或

確定該患者是否為75歲或更大，且若該患者為75歲或更大，則向該患者投予美氟芬或其鹽。

§12. 如條項9、10或11之方法，其中該方法包含確定該患者是否適合於幹細胞移植且若該患者不適合於幹細胞移植，則向該患者投予美氟芬或其鹽。

§13. 一種美氟芬或其鹽及地塞米松之用途，其用於製造供在多發性骨髓瘤患者中治療多發性骨髓瘤用之醫藥品，該患者具有以下情況：

- 尚未接受幹細胞移植；或
- 已在至少5年前接受過幹細胞移植；或

- 為75歲或更大；或
- 尚未接受幹細胞移植且為75歲或更大，或已在至少5年前接受過幹細胞移植且為75歲或更大；或
- 已接受過幹細胞移植且疾病隨後在該移植之後至少36個月有進展。

§14. 一種套組，其包含美氟芬、地塞米松及一或多種選自以下者之其他治療劑：類固醇（例如普賴松）、IMiD（例如沙利多邁、來那度胺及泊利度胺）、PI（例如硼替佐米、卡非佐米及依薩佐米）、組蛋白脫乙酰基酶（HDAC）抑制劑（例如帕比司他）、習知化學療法（例如黴法蘭、環磷醯胺、阿黴素、苯達莫司汀）、抗CD38抗體（達雷木單抗）及抗SLAMF7抗體（埃羅妥珠單抗）；或選自針對B細胞成熟抗原之抗體（貝蘭單抗）、核輸出抑制劑（塞利尼索）及針對B細胞成熟抗原之自體嵌合抗原受體（CAR）T細胞療法（西達他金）；且較佳地，該一或多種其他治療劑選自達雷木單抗及硼替佐米；

該套組用於治療或預防如條項1至7中任一項中所定義之患者之多發性骨髓瘤。

§15. 如條項1至7中任一項之美氟芬或其鹽，如條項8之醫藥調配物，如條項9至12之方法，如條項13之用途或如條項14之套組，其中該多發性骨髓瘤患者：

已接受至少在前的2線針對多發性骨髓瘤之治療，例如至少在前的2線治療，其包括來那度胺及蛋白酶抑制劑，其可為相繼地或作為組合治療方案之一部分；及/或

對最後一線療法及/或在治療之前18個月內所投予之來那度胺有頑抗性（例如，復發性及頑抗性，或頑抗性）；及/或

至少對烷基化劑有頑抗性（例如復發性及頑抗性，或頑抗性）；及/或

至少對抗CD38抗體有頑抗性（例如復發性及頑抗性，或頑抗性）；及/或

至少對免疫調節藥物（IMiD）有頑抗性（例如復發性及頑抗性，或頑抗性）；

及/或

對來那度胺有頑抗性（例如頑抗性或復發性-頑抗性）；且尤其對來那度胺有頑抗性（例如頑抗性或復發性-頑抗性），其中來那度胺為該患者接受之針對多發性骨髓瘤之最後治療；及/或

對來自選自蛋白酶抑制劑（protease inhibitor, PI）、免疫調節藥物（IMiD）、烷基化劑及抗CD38抗體之更多類藥物中之兩類中的一或多種（例如1、2、3、4或5種或更多種）藥物有頑抗性；及/或

至少對來那度胺及1、2、3或4種其他藥物，例如至少一種選自蛋白酶抑制劑（PI）、免疫調節藥物（IMiD）烷基化劑及抗CD38抗體之藥物（或例如2、3或4種包括至少一種蛋白酶抑制劑（PI）及免疫調節藥物（IMiD）之其他藥物）有頑抗性（例如頑抗性或復發性-頑抗性）；及/或

至少對泊利度胺及/或達雷木單抗有頑抗性（例如，頑抗性或復發性-頑抗性）；及/或

患有RRMM。

§16. 如條項1至7或15中任一項之美氟芬或其鹽，如條項8或15之醫藥調配物，如條項9至12或15之方法，如條項13或15之用途或如條項14或15之套組，其中該多發性骨髓瘤患者：

為至少65、70、75或80歲；及/或

患有心血管疾病；及/或

患有肺病。

§17. 如條項1至7或15至16中任一項之美氟芬或其鹽，如條項8或15至16之醫藥調配物，如條項9至12或15至16之方法，如條項13或15至16之用途或如條項14至16之套組，其中該多發性骨髓瘤患者不適合於幹細胞移植。

§18. 如條項1至7或15至17中任一項之美氟芬或其鹽，如條項8或15至17之

醫藥調配物，如條項9至12或15至17之方法，如條項13或15至17之用途或如條項14至17之套組，其中該多發性骨髓瘤患者：

具有 $\leq 1.855 \text{ m}^2$ 之中位數體表面積（BSA）；及/或

具有經修正之多發性骨髓瘤國際分期系統（R-ISS）為I或II之ISS分類的多發性骨髓瘤；及/或

鑒於該患者之細胞遺傳學為高風險患者；及/或

具有受損的腎功能（例如，低於60毫升/分鐘（mL/min）或60至90 mL/min之肌酸清除率；且尤其低於60 mL/min之肌酸清除率）。

§19. 如條項1至7或15至18中任一項之美氟芬或其鹽，如條項8或15至18之醫藥調配物，如條項9至12或15至18之方法，如條項13或15至18之用途或如條項14至18之套組，其中該多發性骨髓瘤患者：

患有RRMM；及/或（較佳地，及）

對來那度胺有頑抗性（例如對在治療之前18個月內所投予之來那度胺（例如 $\geq 10 \text{ mg}$ ）有頑抗性）；及/或（較佳地，及）

已接受至少在前的2線治療（例如在前的2、3或4線治療）。

§20. 如條項1至7或15至19中任一項之美氟芬或其鹽，如條項8或15至19之醫藥調配物，如條項9至12或15至19之方法，如條項13或15至19之用途或如條項14至19之套組，其中該多發性骨髓瘤患者尚未接受幹細胞移植。

【0179】 以下實施例說明本發明。

實施例1

研究描述

【0180】 簡要概述：一項隨機、對照、開放標籤、3期多中心研究，其募集了在先之前之2-4線療法之後患有RRMM且對最後一線療法及隨機分組之前18

個月內所投予之來那度胺 (≥10 mg) (如藉由在完成最後一次給藥來那度胺時或在完成最後一次給藥來那度胺60天內的疾病進展所證實) 兩者有頑抗性的患者。患者接受美氟芬+地塞米松或泊利度胺+地塞米松。

詳細描述：

【0181】 一項隨機、對照、開放標籤、3期多中心研究，其募集了在先前之2-4線療法之後患有RRMM且對最後一線療法及來那度胺 (如藉由在完成最後一次給藥來那度胺時或在完成最後一次給藥來那度胺60天內的疾病進展所證實) 兩者有頑抗性的患者。將患者隨機分入兩個臂中之任一者 (參見下表1)：

A臂：在第1天用黴法蘭氟苯醯胺 (美氟芬) 40 mg且在各28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天用地塞米松40 mg。

B臂：在第1天至第21天每日用泊利度胺4 mg且在各28天週期之第1天、第8天、第15天及第22天用地塞米松40 mg。

【0182】 對於A臂及B臂，≥75歲之患者在第1天、第8天、第15天及第22天之地塞米松劑量減少20 mg。患者接受治療直至存在所記錄之疾病進展、不可接受之毒性的時間，或患者/治療醫師判定繼續治療不符合患者之最大利益。如方案中所詳述，基於患者耐受性實施療法中之劑量修改及延遲。在與地塞米松毒性不相關之週期延遲的情況下，建議每週繼續用地塞米松。

研究設計

研究類型：	干預 (臨床試驗)
實際入選：	495 名參與者
分配：	隨機
干預模型：	平行分配
遮蔽：	單盲 (結果評估器)
主要目的：	治療
官方標題：	一項針對對來那度胺有頑抗性之復發性頑抗性多發性骨髓瘤患者的美氟芬/地塞米松相比於泊利度胺/地塞米松之隨機、對照、開放標籤、3 期研究

臂及干預

表1

臂	干預/治療
實驗：A 臂：美氟芬+地塞米松 在第 1 天靜脈內使用美氟芬 40 mg 且在各 28 天週期之 1 天、第 8 天、第 15 天及第 22 天用地塞米松 40 mg。治療患者直至確認有進展、不可接受的毒性，或患者或研究人員判定繼續治療不符合患者之最大利益。	藥物：美氟芬 靜脈內輸注 其他名稱：黴法蘭氟苯醯胺 藥物：地塞米松 口服錠劑 其他名稱： • Dex • Fortecortin • Decadron
活性比較物：B 臂：泊利度胺+地塞米松 在第 1 天至第 21 天每日口服泊利度胺 4 mg 且在各 28 天週期之第 1 天、第 8 天、第 15 天及第 22 天用地塞米松 40 mg。治療患者直至確認有進展、不可接受的毒性，或患者或研究人員判定繼續治療不符合患者之最大利益。	藥物：泊利度胺 口服膠囊 其他名稱： • Pomalyst • Imnovid 藥物：地塞米松 口服膠囊 其他名稱： • Dex • Fortecortin • Decadron

主要結果量度：

1. 無進展存活期（PFS）[時間範圍：自隨機分組至出現進展之時間，或若無進展，則在治療結束之後24個月]：如由獨立評審委員會（Independent Review Committee，IRC）根據國際骨髓瘤工作組統一反應標準（International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria，IMWG-URC）所評定，比較美氟芬加地塞米松（A臂）相對於泊利度胺加地塞米松（B臂）之PFS。

次要結果量度：

1. 總反應率（Overall Response Rate，ORR）[時間範圍：自隨機分組直至在確認出現進展之前達成的最佳反應，或若無進展，在治療結束之後24個月]：評

估且比較A臂相對於B臂之ORR。

2. 反應持續時間（Duration of Response，DOR）[時間範圍：自反應之第一跡象直至確認出現進展，或若無進展，在治療結束之後24個月]：評估且比較A臂相對於B臂之DOR

3. 總存活率（OS）[時間範圍：自隨機分組直至研究結束（確認出現進展之後2年）]：評估且比較A臂相對於B臂之OS

4. 安全性及耐受性：如藉由CTCAE v4.0評估，具有治療引發不良事件，包括臨床實驗室及生命徵象異常之患者數目[時間範圍：自開始給藥直至最後一次給藥後30天]：評定且比較A臂相對於B臂之安全性及耐受性。將呈現如藉由CTCAE v4.0所評估之具有治療引發不良事件（包括臨床實驗室及生命徵象異常）之患者的數目。將不針對安全指標進行正式的統計分析。

合格標準

符合研究條件者之年齡：18歲及以上（成年人、老年人）

符合研究條件之性別：全部

接受健康志願者：無

納入標準：

1. 男性或女性，年齡18歲或更大
2. 先前診斷為多發性骨髓瘤，在篩選時記載了需要進一步治療之疾病進展
3. 可量測疾病，定義為以下者中之任一者：
 - o 藉由蛋白質電泳測得之血清單株蛋白質 ≥ 0.5 g/dL。
 - o 24小時電泳後尿液中之單株蛋白質 ≥ 200 mg/24小時
 - o 血清游離輕鏈 ≥ 10 mg/dL及異常血清 κ 與 λ 游離輕鏈比率

4. 接受過在前的2-4線療法，其相繼地或在同一線中包括來那度胺及PI，且對最後一線療法及在隨機分組之前18個月內所投予之來那度胺（ $\geq 10 \text{ mg}$ ）有頑抗性（復發性及頑抗性或頑抗性）。對來那度胺有頑抗性定義為在進行來那度胺療法時或在每週期至少14劑之來那度胺的至少2個週期之後的最後一劑之60天內出現進展

5. 預期壽命 ≥ 6 個月

6. 東部腫瘤協作組（Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG）機能狀態 ≤ 2

7. 具有生育能力之女性（females of child bearing potential，FCBP）必須在開始治療之前具有陰性血清或尿液妊娠測試。參與者必須同意持續的妊娠測試。所有患者必須願意遵守美國泊利度胺風險評估及緩解策略（Risk Evaluation and Mitigation Strategy，REMS）程式或泊利度胺妊娠預防計劃（Pregnancy Prevention Plan，PPP）之所有要求

8. 能夠理解研究之目的及風險且提供經簽署及注有日期之知情同意書

9. 12導程心電圖（Electrocardiogram，ECG），其中由Fridericia公式（QTcF）時間間隔計算之QT間隔 ≤ 470 毫秒Fridericia公式

10. 在篩選期間且亦即在第1週期第1天研究藥物投予之前，必須滿足以下實驗室結果：

- o 絕對嗜中性白血球計數（Absolute neutrophil count，ANC） $\geq 1,000$ 個細胞/mm³（ $1.0 \times 10^9/\text{L}$ ）
- o 血小板計數 $\geq 75,000$ 個細胞/mm³（ $75 \times 10^9/\text{L}$ ）
- o 血紅素 $\geq 8.0 \text{ g/dl}$
- o 總膽紅素 $\leq 1.5 \times$ 正常上限（upper limit of normal，ULN），或已被醫學監測者審查及批准之經診斷患有吉爾伯特式症候群之患者

- o 天冬胺酸轉胺酶（AST/SGOT）及丙胺酸轉胺酶（ALT/SGPT） $\leq 3.0 \times \text{ULN}$
- o 腎功能：藉由Cockcroft-Gault公式計算之經估計的肌酸酐清除率 $\geq 45 \text{ mL/min}$

11. 必須能夠採取抗血栓形成預防

12. 必須具有或願意具有可接受的中心導管。（內植式輸液塞（Port a cath），周邊插入的中央導管[PICC線]或中央靜脈導管）（僅在隨機分組至A臂時需要插入）

排除標準：

1. 原發性頑抗性疾病（亦即從未對任何先前療法有反應（ $\geq \text{MR}$ ））
2. 證據顯示黏膜或內部出血或血小板輸注難治
3. 依研究人員之觀點將對患者造成過度風險或將不利地影響其參與此研究之任何醫學病狀。
4. 先前暴露於泊利度胺
5. 已知對IMiD不耐受
6. 已知活動性感染，需要在隨機分組14天內進行非經腸或經口抗感染治療
7. 在過去3年內診斷或需要治療的其他惡性病，除了主動監測中經充分治療之基底細胞癌、鱗狀細胞皮膚癌、子宮頸或乳房之原位癌瘤或極低風險及低風險前列腺癌外。
8. 懷孕或哺育母乳的女性
9. 可能妨礙或混淆順應性或後續評估之嚴重精神疾病、活動性酒精中毒或藥物成癮
10. 已知人類免疫缺乏病毒或活動性C型肝炎病毒感染

11. 活動性B型肝炎病毒感染（定義為HBsAg+）

- o 允許具有先前B型肝炎疫苗之患者（定義為HBsAg-、抗HBs+、抗HBc-）
- o 非活動性B型肝炎（HBsAg-、抗HBs+、抗HBc+）可在考慮再活化風險之後由研究人員酌情招募

12. 併發性症狀性澱粉樣變性或漿細胞白血病

13. POEMS症候群

14. 在隨機分組之前3週（亞硝基脲，6週）內用針對多發性骨髓瘤之先前細胞毒性療法，包括細胞毒性研究用劑。在隨機分組之前2週內用IMiD、PPI及或皮質類固醇。在隨機分組4週內用其他研究用療法及單株抗體。允許每日一次口服普賴松至多但不超過10 mg或其用於共病病狀之症狀管理的當量，但劑量應在隨機分組之前穩定至少7天

15. 在隨機分組之前對先前療法之殘餘副作用>1級（允許任何級別之禿髮及/或無痛之神經病變2級）

16. 隨機分組12週內具有先前的周邊幹細胞移植

17. 在活動性移植物抗宿主疾病下具有先前的同種異體幹細胞移植

18. 在隨機分組4週內具有先前的主要手術程序或放射療法

19. 已知對類固醇療法不耐受

結果

【0183】 下表2概述實施例1研究中包括之患者之一些特徵。

表2

特徵	美氟芬+Dex (N=246)	Pom + Dex (N=249)
年齡，中位數（IQR），歲	68（60-72）	68（61-72）
<65 歲，n（%）	96（39）	85（34）
65 至<75 歲，n（%）	113（46）	125（50）
≥75 歲，n（%）	37（15）	39（16）
男性，n（%）	139（57）	140（56）
ECOG PS（0 / 1 / 2），%	37 / 53 / 11	37 / 55 / 8
進入研究時之 ISS 評分（I / II / III），%	48 / 38 / 13	50 / 38 / 12
進入研究時之高風險細胞遺傳學 ^a	83（34）	86（35）
進入研究時之 EMD	31（13）	31（12）
在前的療法線數，中位數（IQR）	3（2-3）	3（2-3）
2 線相對於 3 線或 4 線，%	46 / 54	45 / 55
先前 ASCT，n（%）	125（51）	120（48）
對前線療法有頑抗性，n（%）：		
烷基化劑	78（32）	75（30）
抗 CD38 單株抗體	48（20）	39（16）
來那度胺	245（>99）	248（>99）
最後一線療法中之來那度胺	213（87）	217（87）
蛋白酶體抑制劑	163（66）	163（65）
三級頑抗性疾病 ^b	39（16）	30（12）
最後一線療法 ^c	245（>99）	247（99）

ASCT，自體幹細胞移植；dex，地塞米松；ECOG，東部腫瘤協作組；EMD，髓外疾病；IQR，四分位數範圍；ISS，國際分期系統；美氟芬，黴法蘭氟苯醯胺；pom,泊利度胺；PS，機能狀態。

^a藉由螢光原位雜合定義為t(4;14)、t(14;16)、t(14;20)、缺失(17p)、增益(1q21)或增益1q(+1q)。^b對≥1種免疫調節藥物、≥1種蛋白酶體抑制劑及≥1種抗CD38單株抗體有頑抗性。^c未能在最後一次給藥治療60天內達成對療法之至少最小反應或進展。

【0184】 展示尚未接受幹細胞移植之患者組(對於美氟芬+地塞米松子組，n=121；對於泊利度胺+地塞米松子組，n=129)之危險比的PFS及OS森林圖展示於圖1至圖4中。危險比為當相對於泊利度胺接受美氟芬時，在追蹤期間之各時間

點時事件的相對風險之量度。低於1之值指示美氟芬之較佳療效，且高於1之值指示泊利度胺之較佳療效。

【0185】 圖5展示尚未接受幹細胞移植之患者（對於美氟芬+地塞米松子組，n=121；對於泊利度胺+地塞米松子組，n=129）及已接受幹細胞移植之患者（對於美氟芬+地塞米松子組，n=125；對於泊利度胺+地塞米松子組，n=120）的PFS（%）隨時間推移的圖。該圖式中之數據亦呈現為該圖式下方之簡單數字。圖式中之頂部線展示尚未接受幹細胞移植之美氟芬+地塞米松子組的結果。圖6展示尚未接受幹細胞移植之患者（對於美氟芬+地塞米松子組，n=121；對於泊利度胺+地塞米松子組，n=129）的OS（%）隨時間推移之圖式。此外，該圖式中之數據亦呈現為該圖式下方之簡單數字。圖式中之頂部線展示尚未接受幹細胞移植之美氟芬+地塞米松子組的結果。

【0186】 如自圖1至圖6可見，對於先前未接受幹細胞移植之患者，相比於泊利度胺+地塞米松，美氟芬+地塞米松就PFS及OS而言提供顯著較佳療效。試驗中尚未接受幹細胞移植作為既往治療且接受美氟芬之多發性骨髓瘤患者（n=121）具有9.3個月之中位數PFS，而尚未接受幹細胞移植作為既往治療且接受泊利度胺之多發性骨髓瘤患者（n=129）具有4.6個月之中位數PFS。另外，試驗中尚未接受幹細胞移植作為既往治療且接受美氟芬之多發性骨髓瘤患者（n=121）具有21.6個月之中位數OS，而尚未接受幹細胞移植作為既往治療且接受泊利度胺之多發性骨髓瘤患者（n=129）具有16.5個月之中位數OS。如圖1至圖4中所示，對於尚未接受幹細胞移植作為既往治療之患者子組內的人口統計數據及疾病特徵子組，美氟芬+地塞米松相比於泊利度胺+地塞米松之此等經改善療效始終存在。

【0187】 圖7及圖8展示實施例1中之患者之PFS危險比及事件（圖7）以及OS危險比及事件（圖8）的表，該等患者尚未進行幹細胞移植且用美氟芬+地塞

米松 (n=121) 或泊利度胺+地塞米松 (n=129) 治療，或用美氟芬+地塞米松治療且已在不到2.5年前 (n = 43)、2.5年前至5年前 (n = 48) 或超過5年前 (n = 34) 接受過幹細胞移植，或用泊利度胺+地塞米松治療且已在不到2.5年前 (n = 35)、2.5年前至5年前 (n = 51) 或超過5年前 (n = 34) 接受過幹細胞移植。

【0188】 如自圖7及圖8可見，對於尚未接受幹細胞移植 (PFS危險比=0.59；OS危險比=0.78) 或已在至少5年前接受過幹細胞移植 (PFS危險比=0.73；OS危險比=0.87) 之患者，相比於泊利度胺+地塞米松，美氟芬+地塞米松就PFS及OS而言提供顯著較佳療效。對於已在2.5年前至5年前接受過幹細胞移植之患者 (危險比=0.83)，相比於泊利度胺+地塞米松，美氟芬+地塞米松就PFS而言亦提供較佳療效。

【0189】 在圖9及圖10中所示之數據中，自分析中排除已接受先前幹細胞移植且接著在36個月內受進展影響之患者。換言之，該等圖式表示尚未接受先前幹細胞移植或已接受先前幹細胞移植且接著在其後超過36個月時具有疾病進展之患者。如自圖9及圖10可見，對於未在接受幹細胞移植且接著在36個月內受進展影響之患者組中的患者 (危險比=0.83)，相比於泊利度胺+地塞米松 (19.8個月)，美氟芬+地塞米松就OS而言提供顯著較佳療效 (23.6個月)。

【0190】 最後，本發明人出人意料地發現，試驗中為75歲或以上且接受美氟芬之多發性骨髓瘤患者具有9.4個月之中位數PFS，而尚未接受幹細胞移植作為既往治療且接受泊利度胺之多發性骨髓瘤患者具有4.6個月之中位數PFS。另外，本發明人發現，試驗中為75歲或以上且接受美氟芬之多發性骨髓瘤患者具有21.6個月之中位數總存活期 (OS)，而尚未接受幹細胞移植作為既往治療且接受泊利度胺之多發性骨髓瘤患者具有8.3個月之中位數OS。彼年齡範圍內作為實施例1研究之一部分的許多患者先前未接受過幹細胞移植。同樣的情況為，彼年齡範圍內作為實施例1研究之一部分的多個患者先前已接受幹細胞移植且接著在其後

超過36個月時具有疾病進展。在彼等兩個子集中，改善功效為極明顯的。因此，實施例之結果展示，美氟芬治療在75歲或更大的患者，且尤其彼年齡之先前尚未接受幹細胞移植之患者，且亦彼年齡之先前已接受幹細胞移植且接著在其後超過36個月時具有疾病進展的患者中具有尤其有益的功效。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種美氟芬（Melflufen）或其鹽，其用於在多發性骨髓瘤患者中治療或預防多發性骨髓瘤，該患者具有以下情況：

- 尚未接受幹細胞移植；或
- 已在至少5年前接受過幹細胞移植；或
- 為75歲或更大；或
- 尚未接受幹細胞移植且為75歲或更大，或已在至少5年前接受過幹細胞移植且為75歲或更大；或
- 已接受過幹細胞移植且疾病隨後在該移植之後至少36個月有進展。

【請求項2】如請求項1所用之美氟芬或其鹽，其中該美氟芬係以約1至150 mg之劑量（不包括任何相對離子之質量）投予。

【請求項3】如請求項2所用之美氟芬或其鹽，其中該美氟芬係以1至50 mg之劑量（不包括任何相對離子之質量）（例如1、5、10、15、20、25、30、35、40、45或50 mg）投予。

【請求項4】如請求項1至3中任一項所用之美氟芬或其鹽，其中美氟芬之劑係在1至42天（例如21至35天，且尤其21天、28天、29天、30天或35天）之週期之第1天投予。

【請求項5】如請求項1至4中任一項所用之美氟芬或其鹽，其中美氟芬之劑量（不包括任何鹽之質量）係以非經腸（parenteral）劑形式以0.3至1.8 mg/min之輸注速率（例如以非經腸劑形式以1.1至1.8 mg/min之輸注速率）投予。

【請求項6】如請求項1至5中任一項所用之美氟芬或其鹽，其中該美氟芬或其鹽係與一或多種其他治療劑同時、相繼或分開投予。

【請求項7】如請求項6所用之美氟芬或其鹽，其中該一或多種其他治療劑係選自類固醇（例如普賴松（prednisone）及地塞米松（dexamethasone））、IMiD（例

如沙利多邁(thalidomide)、來那度胺(lenalidomide)及泊利度胺(pomalidomide)、PI(例如硼替佐米(bortezomib)、卡非佐米(carfilzomib)及依薩佐米(ixazomib))、組蛋白脫乙酰基酶(histone deacetylase, HDAC)抑制劑(例如帕比司他(panobinostat))、習知化學療法(例如黴法蘭(melphalan)、環磷醯胺、阿黴素(doxorubicin)、苯達莫司汀(bendamustine))、抗CD38抗體(達雷木單抗(daratumumab))及抗SLAMF7抗體(埃羅妥珠單抗(elotuzumab));且較佳地,該一或多種其他治療劑選自地塞米松、達雷木單抗及硼替佐米;或選自針對B細胞成熟抗原之抗體(例如貝蘭單抗(belantamab))、核輸出抑制劑(例如塞利尼索(selinexor))及針對B細胞成熟抗原之自體嵌合抗原受體(chimeric antigen receptor, CAR)T細胞療法(例如西達他金(ciltacabtagene)),且更佳地,該其他治療劑為地塞米松。

【請求項8】一種醫藥調配物,其包含如請求項1至7中任一項所用之美氟芬或其鹽。

【請求項9】一種用於治療或預防多發性骨髓瘤之方法,其包含向多發性骨髓瘤患者投予美氟芬或其鹽之步驟,該患者具有以下情況:

- 尚未接受幹細胞移植;或
- 已在至少5年前接受過幹細胞移植;或
- 為75歲或更大;或
- 尚未接受幹細胞移植且為75歲或更大,或已在至少5年前接受過幹細胞移植且為75歲或更大;或
- 已接受過幹細胞移植且疾病隨後在該移植之後至少36個月有進展。

【請求項10】如請求項9之方法,其中與美氟芬或其鹽同時、相繼或分開另外投予一或多種其他治療劑至該患者,該一或多種其他治療劑係選自類固醇(例如普賴松及地塞米松)、IMiD(例如沙利多邁、來那度胺及泊利度胺)、PI(例如

硼替佐米、卡非佐米及依薩佐米)、組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑(例如帕比司他)、習知化學療法(例如黴法蘭、環磷醯胺、阿黴素、苯達莫司汀)、抗CD38抗體(達雷木單抗)及抗SLAMF7抗體(埃羅妥珠單抗);且較佳地,一或多種其他治療劑選自地塞米松、達雷木單抗及硼替佐米;或選自針對B細胞成熟抗原之抗體(例如貝蘭單抗)、核輸出抑制劑(例如塞利尼索)及針對B細胞成熟抗原之自體嵌合抗原受體(CAR)T細胞療法(例如西達他金),且更佳地,該其他治療劑為地塞米松。

【請求項11】如請求項9或10之方法,其中該方法包含確定該患者是否已接受過幹細胞移植且若該患者尚未接受幹細胞移植,則向該患者投予美氟芬或其鹽;或

確定該患者是否已在至少5年前接受過幹細胞移植且若該患者已在至少5年前接受過幹細胞移植,則向該患者投予美氟芬或其鹽;及/或

確定該患者是否為75歲或更大,且若該患者為75歲或更大,則向該患者投予美氟芬或其鹽;及/或

確定是否該患者已接受過幹細胞移植且該疾病隨後在該移植之後至少36個月有進展,且若該患者已接受過幹細胞移植且該疾病隨後在該移植之後至少36個月有進展,則向該患者投予美氟芬或其鹽。

【請求項12】如請求項9、10或11之方法,其中該方法包含確定該患者是否適合於幹細胞移植且若該患者不適合於幹細胞移植,則向該患者投予美氟芬或其鹽。

【請求項13】一種美氟芬或其鹽之用途,其用於製造在多發性骨髓瘤患者中治療多發性骨髓瘤之醫藥品,該患者具有以下情況:

- 尚未接受幹細胞移植;或
- 已在至少5年前接受過幹細胞移植;或

- 為75歲或更大；或
- 尚未接受幹細胞移植且為75歲或更大，或已在至少5年前接受過幹細胞移植且為75歲或更大；或
- 已接受過幹細胞移植且疾病隨後在該移植之後至少36個月有進展。

【請求項14】一種套組，其包含美氟芬及一或多種選自以下者之其他治療劑：類固醇（例如普賴松及地塞米松）、IMiD（例如沙利多邁、來那度胺及泊利度胺）、PI（例如硼替佐米、卡非佐米及依薩佐米）、組蛋白脫乙酰基酶（HDAC）抑制劑（例如帕比司他）、習知化學療法（例如黴法蘭、環磷醯胺、阿黴素、苯達莫司汀）、抗CD38抗體（達雷木單抗）及抗SLAMF7抗體（埃羅妥珠單抗）；或選自針對B細胞成熟抗原之抗體（貝蘭單抗）、核輸出抑制劑（塞利尼索）及針對B細胞成熟抗原之自體嵌合抗原受體（CAR）T細胞療法（西達他金），且較佳地，該一或多種其他治療劑選自地塞米松、達雷木單抗及硼替佐米；且更佳地，該其他治療劑為地塞米松；

該套組用於治療或預防如請求項1中所定義之患者之多發性骨髓瘤。

【請求項15】如請求項1至7中任一項所用之美氟芬或其鹽、如請求項8之醫藥調配物、如請求項9至12之方法、如請求項13之用途或如請求項14之套組，其中該多發性骨髓瘤患者：

已接受至少在前的2線針對多發性骨髓瘤之治療，例如至少在前的2線治療，其包括來那度胺及蛋白酶抑制劑，其可為相繼地或作為組合治療方案之一部分；及/或

對最後一線療法及/或在治療之前18個月內所投予之來那度胺有頑抗性（例如，復發性及頑抗性，或頑抗性）；及/或

至少對烷基化劑有頑抗性（例如復發性及頑抗性，或頑抗性）；及/或

至少對抗CD38抗體有頑抗性（例如復發性及頑抗性，或頑抗性）；及/或

至少對免疫調節藥物 (IMiD) 有頑抗性 (例如復發性及頑抗性, 或頑抗性);
及/或

對來那度胺有頑抗性 (例如頑抗性或復發性-頑抗性); 且尤其對來那度胺有頑抗性 (例如頑抗性或復發性-頑抗性), 其中來那度胺為該患者接受之針對多發性骨髓瘤之最後治療; 及/或

對來自選自蛋白酶抑制劑 (protease inhibitor, PI)、免疫調節藥物 (IMiD)、烷基化劑及抗CD38抗體之更多類藥物中之兩類中的一或多種 (例如1、2、3、4或5種或更多種) 藥物有頑抗性; 及/或

至少對來那度胺及1、2、3或4種其他藥物, 例如至少一種選自蛋白酶抑制劑 (PI)、免疫調節藥物 (IMiD) 烷基化劑及抗CD38抗體之藥物 (或例如2、3或4種包括至少一種蛋白酶抑制劑 (PI) 及免疫調節藥物 (IMiD) 之其他藥物) 有頑抗性 (例如頑抗性或復發性-頑抗性); 及/或

至少對泊利度胺及/或達雷木單抗有頑抗性 (例如, 頑抗性或復發性-頑抗性); 及/或

患有RRMM。

【請求項16】如請求項1至7或15中任一項所用之美氟芬或其鹽、如請求項8或15之醫藥調配物、如請求項9至12或15之方法、如請求項13或15之用途或如請求項14或15之套組, 其中該多發性骨髓瘤患者:

為至少65、70、75或80歲; 及/或

患有心血管疾病; 及/或

患有肺病。

【請求項17】如請求項1至7或15至16中任一項所用之美氟芬或其鹽、如請求項8或15至16之醫藥調配物、如請求項9至12或15至16之方法、如請求項13或15至16之用途或如請求項14至16之套組, 其中該多發性骨髓瘤患者不適合於幹細胞

移植。

【請求項18】如請求項1至7或15至17中任一項所用之美氟芬或其鹽、如請求項8或15至17之醫藥調配物、如請求項9至12或15至17之方法、如請求項13或15至17之用途或如請求項14至17之套組，其中該多發性骨髓瘤患者：

具有 $\leq 1.855 \text{ m}^2$ 之中位數體表面積（body surface area，BSA）；及/或

具有經修正之多發性骨髓瘤國際分期系統（Revised Multiple Myeloma International Staging System，R-ISS）為I或II之ISS分類的多發性骨髓瘤；及/或

鑒於該患者之細胞遺傳學為高風險患者；及/或

具有受損的腎功能（例如，低於60毫升/分鐘（mL/min）或60至90 mL/min之肌酸清除率；且尤其低於60 mL/min之肌酸清除率）。

【請求項19】如請求項1至7或15至18中任一項所用之美氟芬或其鹽、如請求項8或15至18之醫藥調配物、如請求項9至12或15至18之方法、如請求項13或15至18之用途或如請求項14至18之套組，其中該多發性骨髓瘤患者：

患有RRMM；及/或（較佳地，及）

對來那度胺有頑抗性（例如對在治療之前18個月內所投予之來那度胺（例如 $\geq 10 \text{ mg}$ ）有頑抗性）；及/或（較佳地，及）

已接受至少在前的2線治療（例如在前的2、3或4線治療）。

【請求項20】如請求項1至7或15至19中任一項所用之美氟芬或其鹽、如請求項8或15至19之醫藥調配物、如請求項9至12或15至19之方法、如請求項13或15至19之用途或如請求項14至19之套組，其中該多發性骨髓瘤患者尚未接受幹細胞移植。

(發明圖式)

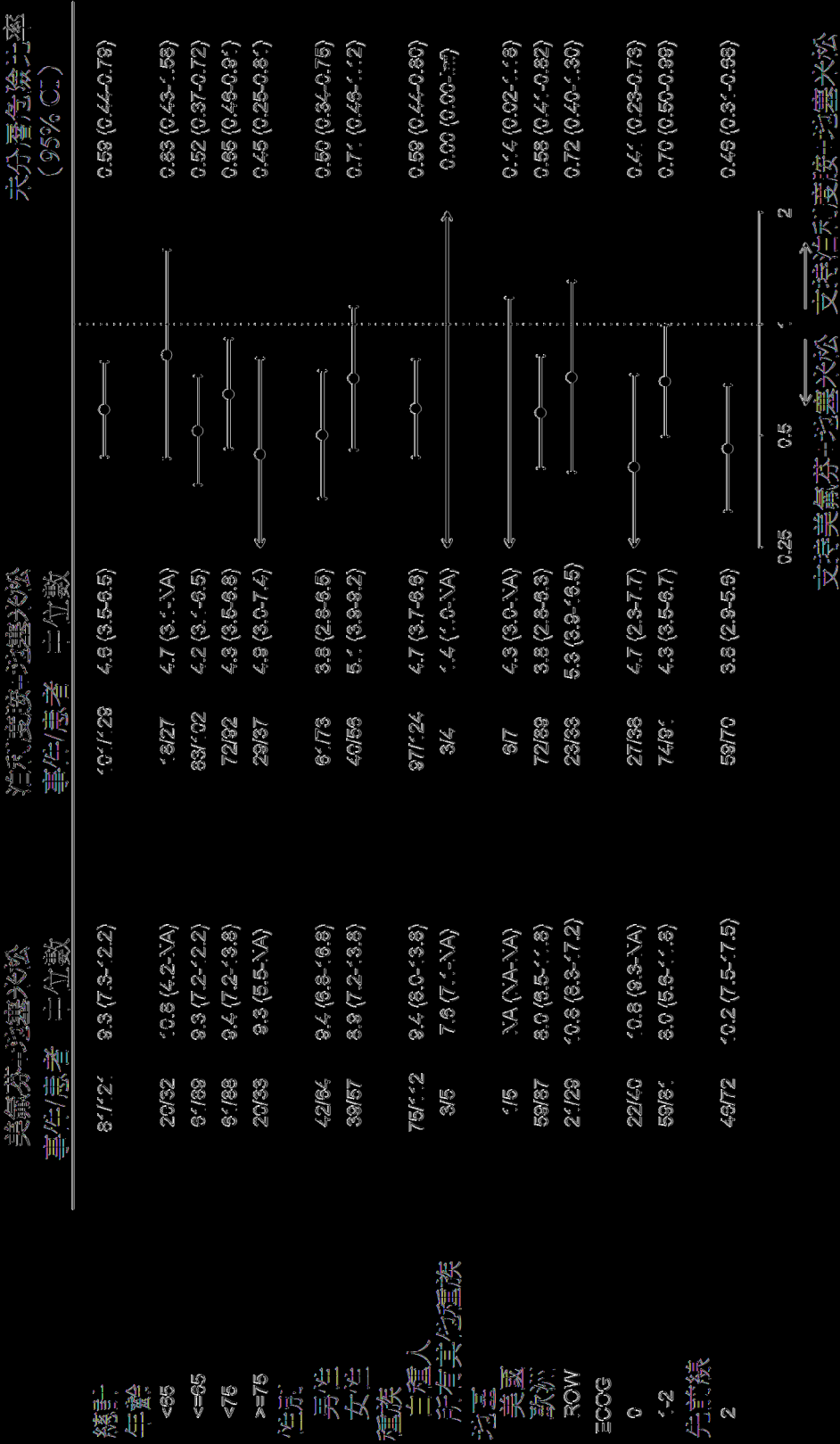


圖 4

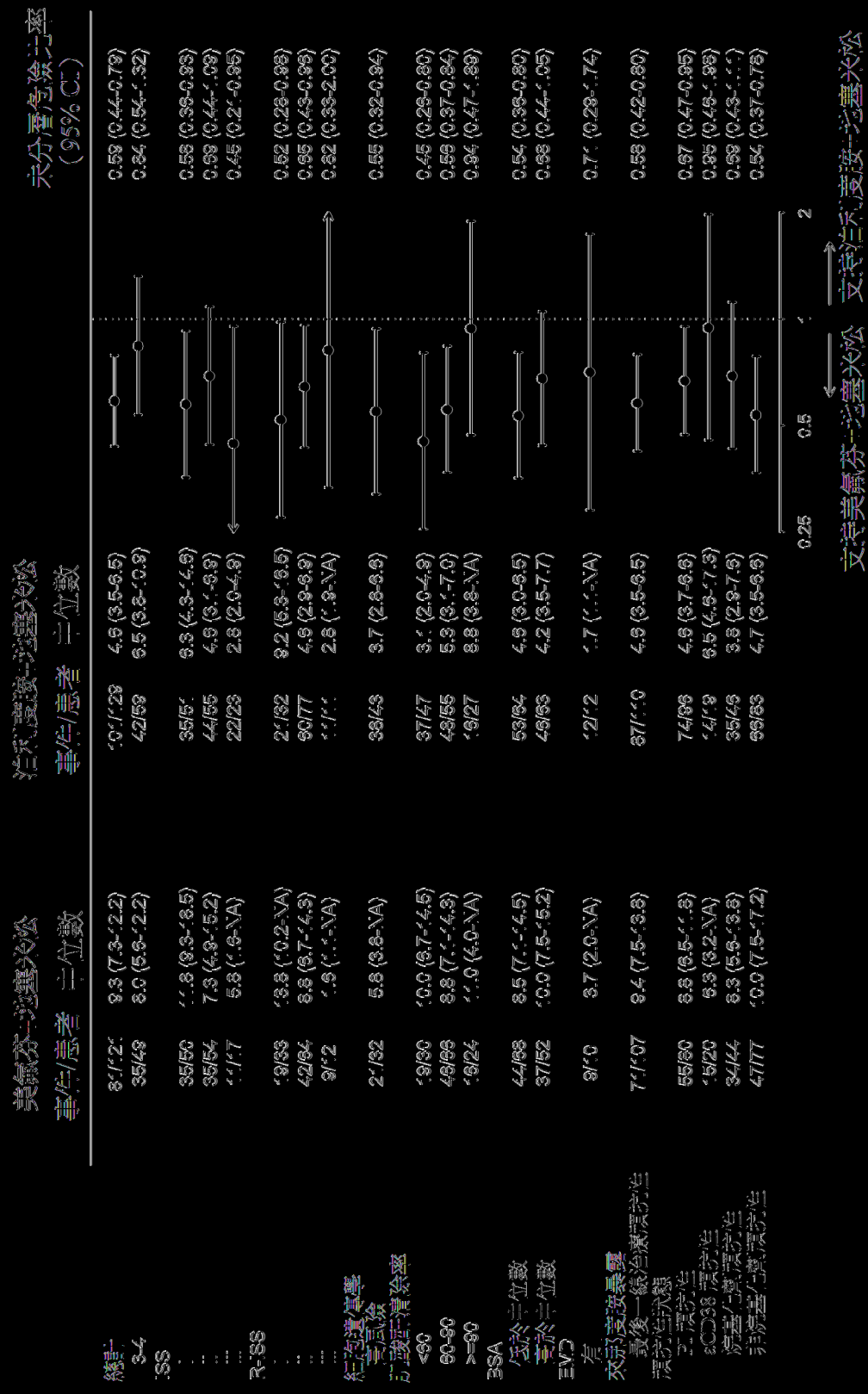
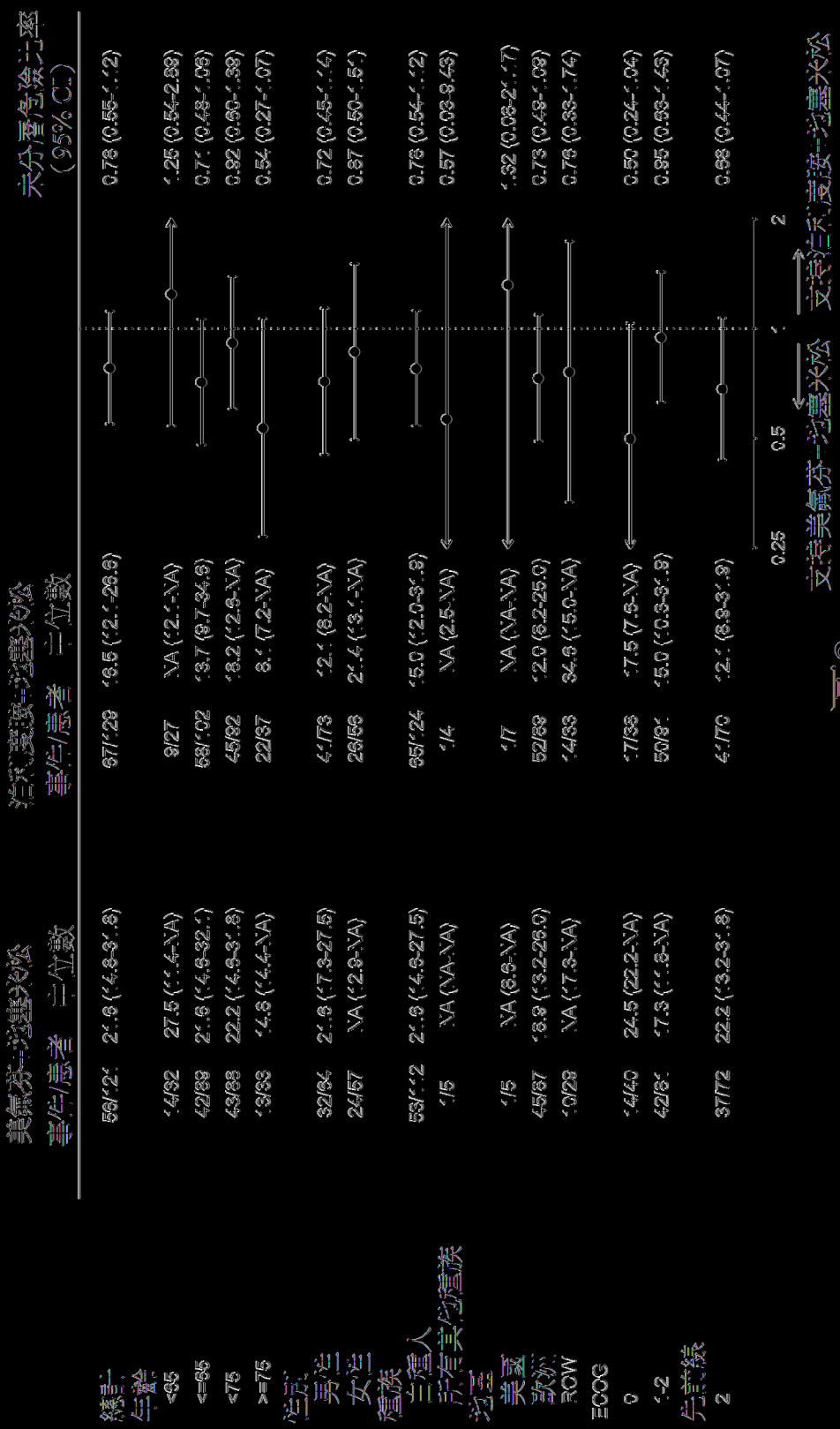
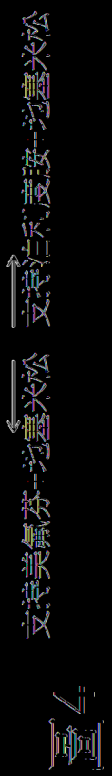


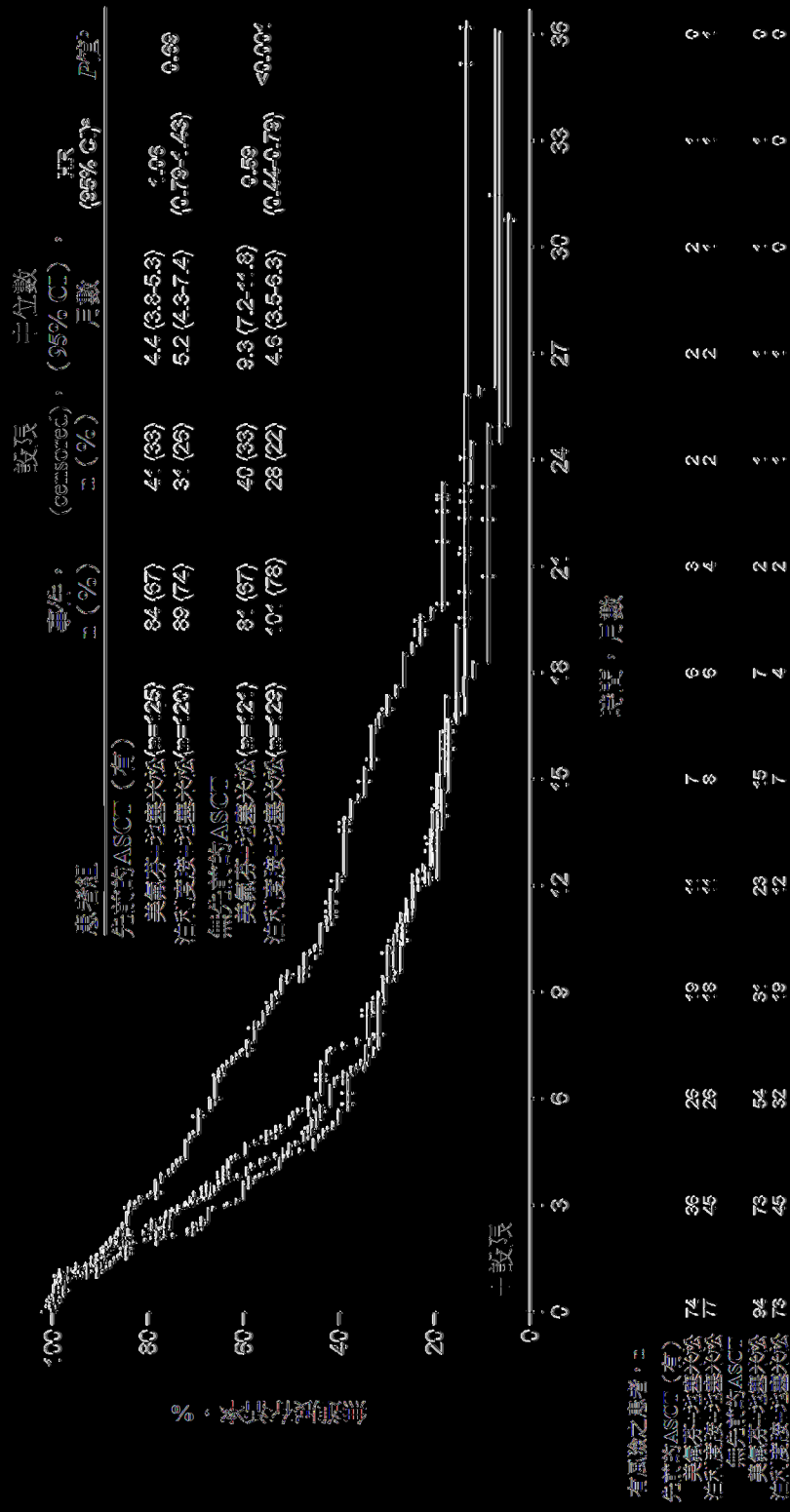
Figure 2



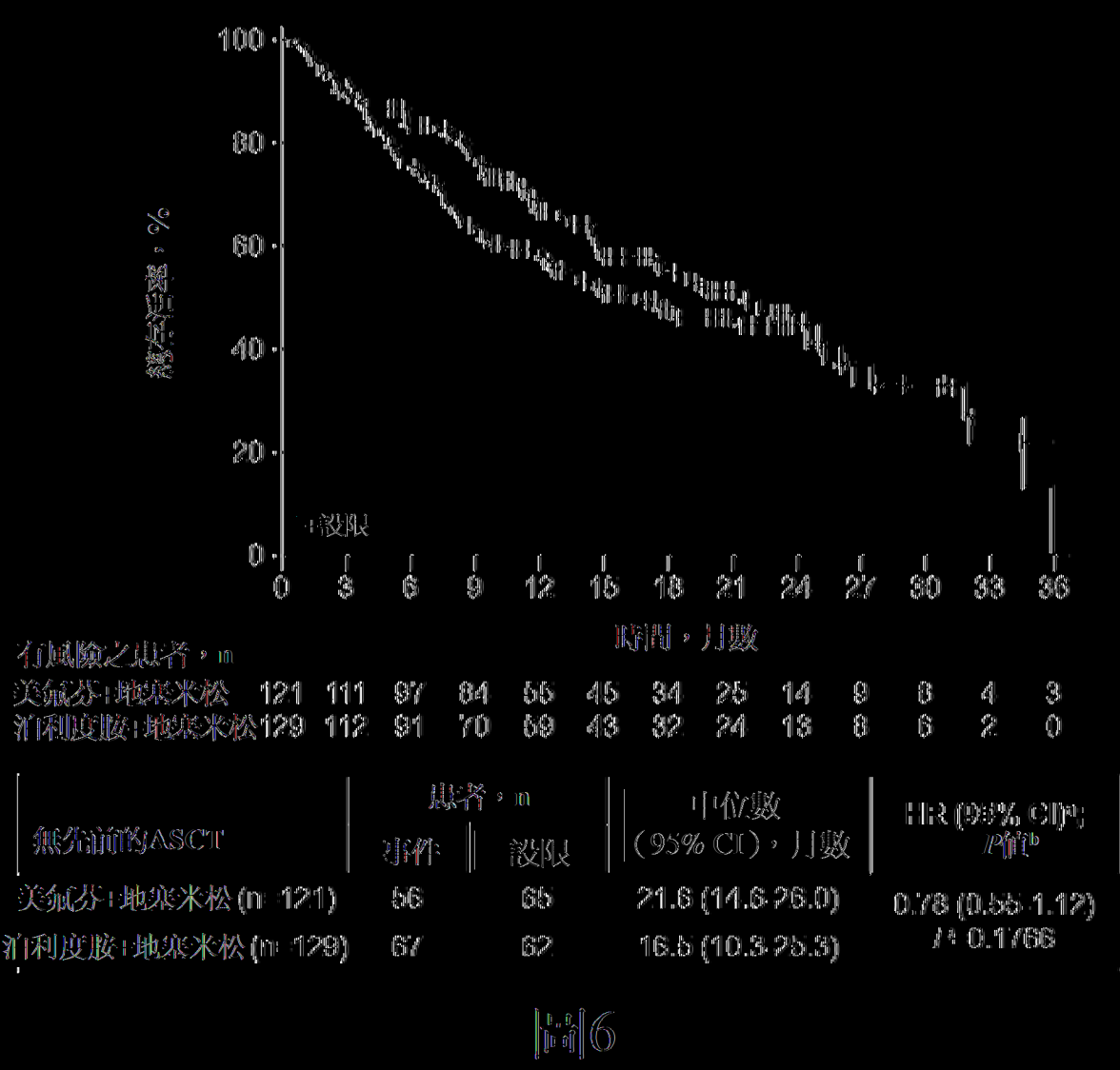
	美氟芬-- <u>文達米松</u>		治 阿 度波-- <u>文達米松</u>		未分層危險比率 (95% CI)
	事件/患者	中位數	事件/患者	中位數	
總計	58/121	21.5 (14.3-31.8)	67/128	18.5 (12.1-28.9)	0.78 (0.55-1.12)
S-4	19/49	19.9 (14.6-NA)	28/59	34.6 (13.1-NA)	0.89 (0.49-1.62)
SS					
...	17/50	26.0 (24.3-NA)	22/51	25.0 (16.5-NA)	0.59 (0.31-1.11)
...	28/54	14.6 (11.0-NA)	28/55	14.6 (12.1-NA)	1.08 (0.62-1.78)
...	11/17	8.7 (5.7-NA)	17/23	7.3 (4.9-NA)	0.84 (0.39-1.82)
R-SS					
...	7/33	NA (24.3-NA)	9/32	26.6 (17.5-NA)	0.66 (0.25-1.84)
...	29/64	19.9 (12.9-NA)	42/77	13.7 (9.3-17.3)	0.90 (0.50-1.26)
...	10/12	7.1 (1.6-NA)	9/11	4.9 (3.9-NA)	0.78 (0.31-1.98)
紅泡遺傳學					
...	19/32	11.5 (8.6-NA)	28/43	12.1 (8.3-25.3)	0.97 (0.53-1.75)
...	11/30	19.9 (12.9-NA)	25/47	12.4 (7.5-NA)	0.55 (0.27-1.13)
...	32/66	22.2 (14.6-NA)	34/55	16.5 (9.7-NA)	0.78 (0.48-1.26)
...	12/24	17.5 (14.3-NA)	8/27	NA (26.6-NA)	1.58 (0.98-4.10)
BSA					
...	31/68	21.8 (14.4-NA)	32/84	18.5 (13.1-NA)	0.83 (0.50-1.38)
...	24/52	22.2 (14.6-NA)	39/63	21.4 (9.2-NA)	0.75 (0.44-1.28)
...	8/10	8.6 (3.1-NA)	9/12	6.6 (2.5-NA)	1.03 (0.38-2.76)
...	49/107	22.2 (14.9-31.8)	57/110	17.5 (12.4-31.9)	0.90 (0.55-1.47)
來那度胺暴露					
...	37/80	18.9 (14.3-NA)	51/88	16.5 (9.3-NA)	0.80 (0.52-1.22)
...	10/20	17.9 (6.9-NA)	9/19	16.1 (7.2-NA)	0.92 (0.37-2.28)
...	19/44	24.3 (14.6-NA)	28/46	13.1 (9.3-NA)	0.59 (0.33-1.07)
...	37/77	19.6 (14.3-32.1)	41/83	21.4 (12.1-NA)	0.89 (0.57-1.39)

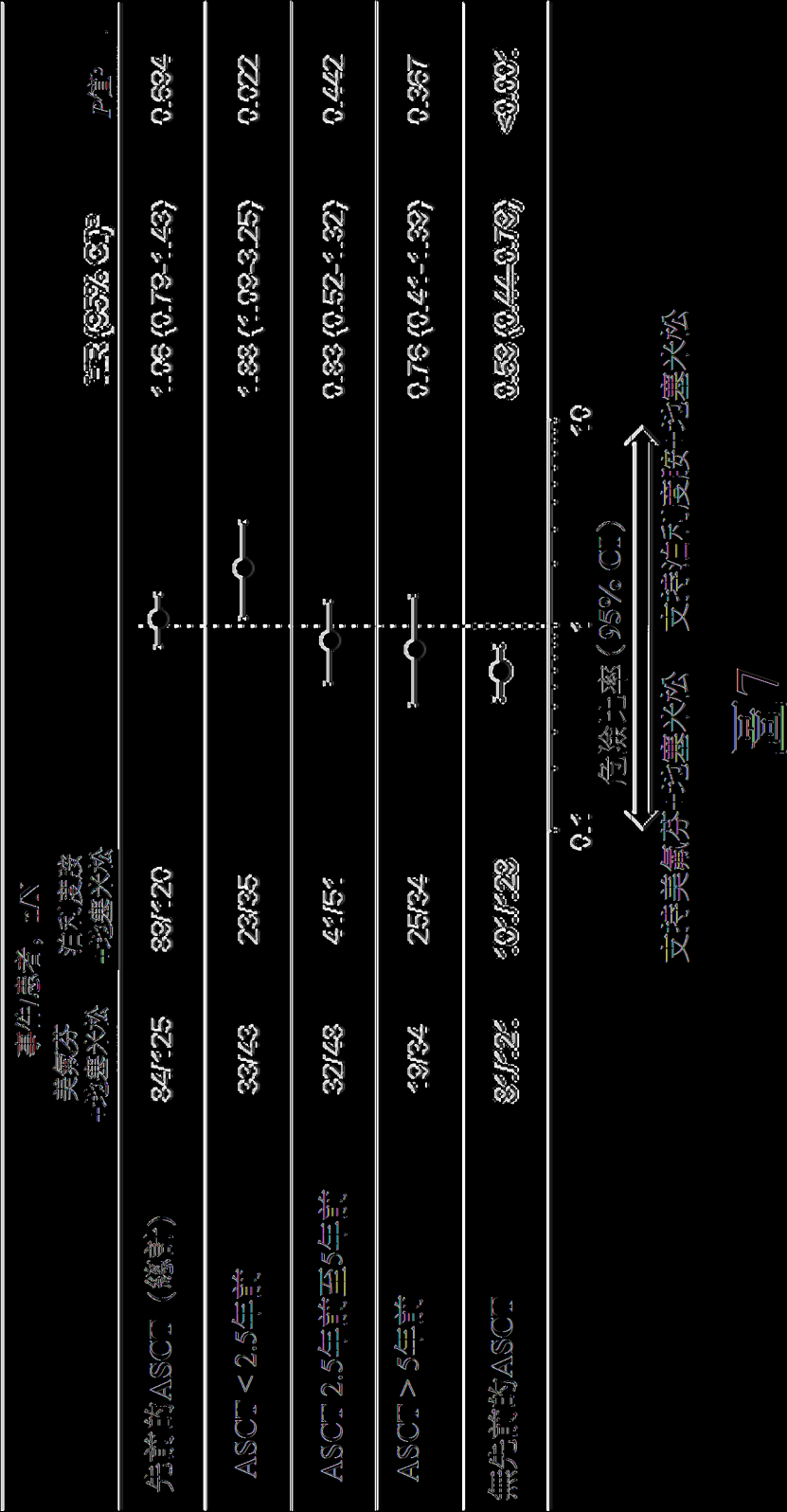
0.25 0.5 1 2





5





事件/患者，N		美氟芬 + 沙奎那夫		利度胺 + 沙奎那夫		RR (95% CI) ^a	P ^b
完整的ASCT (總計)	61/25	41/20				1.61 (1.09-2.40)	0.017
ASCT < 2.5年	27/43	12/35				2.50 (1.26-4.94)	0.007
ASCT 2.5年至5年	22/48	18/51				1.52 (0.81-2.84)	0.190
ASCT > 5年	12/34	11/34				0.87 (0.37-2.01)	0.737
無ASCT	58/21	57/29				0.78 (0.55-1.12)	0.177
危險比率 (95% CI) 支持美氟芬+沙奎那夫 支持利度胺+沙奎那夫							

圖8

