



(21)申請案號：109142973 (22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 12 月 04 日

(51)Int. Cl. : *A61K39/395 (2006.01)* *A61K38/07 (2006.01)*
A61K31/573 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2019/12/06 美國 62/944,809
 2020/04/17 歐洲專利局 20315186.5
 2020/05/11 美國 63/023,198
 2020/06/10 美國 63/037,353
 2020/10/21 美國 63/094,833

(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：里斯 瑪麗 勞爾 RISSE, MARIE-LAURE (FR)；艾薩特 蓋爾 ASSET, GAELLE (FR)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

網路文獻 Martin, T. G., Dimopoulos, M. A., Yong, K., Mikhael, J., Risse, M. L., Asset, G., & Moreau, P. Phase III (IKEMA) study design: Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone (Kd) vs Kd in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM).
 2018/06/01

期刊 Chari, A., Martinez-Lopez, J., Mateos, M. V., Bladé, J., Benboubker, L., Oriol, A., ... & Moreau, P. Daratumumab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 134(5) 2019 421-431

審查人員：吳卓翰

申請專利範圍項數：23 項 圖式數：7 共 111 頁

(54)名稱

艾薩妥昔單抗用於治療復發性和/或難治性多發性骨髓瘤的用途

(57)摘要

本公開文本提供了用於在接受過針對多發性骨髓瘤的一至三種先前療法（或先前治療線）的個體中治療多發性骨髓瘤（如難治性多發性骨髓瘤或復發性難治性多發性骨髓瘤）的方法。所述方法包括向所述個體投予抗 CD38 抗體、卡非佐米和地塞米松。

The present disclosure provides methods for treating multiple myeloma (such as refractory multiple myeloma or relapsed and refractory multiple myeloma) in an individual who received one to three prior therapies (or prior lines of therapy) for multiple myeloma. The methods comprise administering to the individual an anti-CD38 antibody, carfilzomib, and dexamethasone.

指定代表圖：

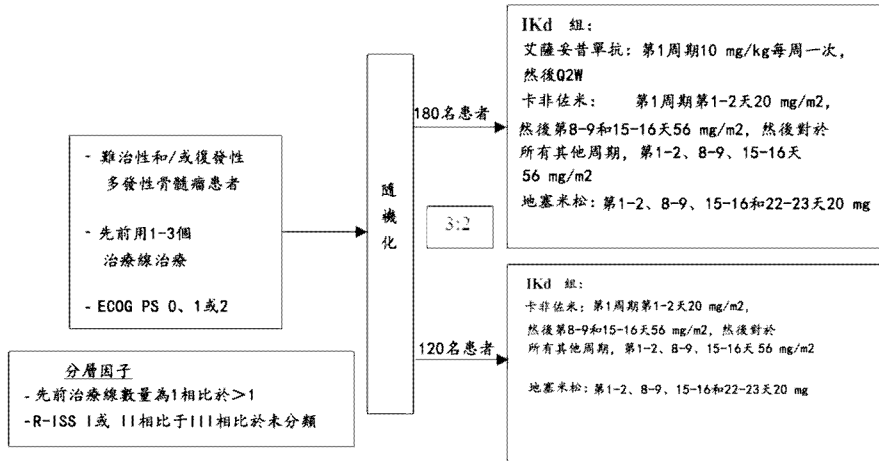


圖1



I887310

【發明摘要】

【中文發明名稱】 艾薩妥昔單抗用於治療復發性和/或難治性多發性骨髓瘤的用途

【英文發明名稱】 USE OF ISATUXIMAB FOR THE TREATMENT OF RELAPSED AND/OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA

【中文】本公開文本提供了用於在接受過針對多發性骨髓瘤的一至三種先前療法（或先前治療線）的個體中治療多發性骨髓瘤（如難治性多發性骨髓瘤或復發性難治性多發性骨髓瘤）的方法。所述方法包括向所述個體投予抗CD38抗體、卡非佐米和地塞米松。

【英文】The present disclosure provides methods for treating multiple myeloma (such as refractory multiple myeloma or relapsed and refractory multiple myeloma) in an individual who received one to three prior therapies (or prior lines of therapy) for multiple myeloma. The methods comprise administering to the individual an anti-CD38 antibody, carfilzomib, and dexamethasone.

【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】 艾薩妥昔單抗用於治療復發性和/或難治性多發性骨髓瘤的用途

【英文發明名稱】 USE OF ISATUXIMAB FOR THE TREATMENT OF RELAPSED AND/OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA

【技術領域】

【0001】 本公開文本涉及通過投予抗CD38抗體與卡非佐米和地塞米松的組合來治療多發性骨髓瘤的方法。

【先前技術】

【0002】 多發性骨髓瘤 (MM) 是惡性漿細胞疾病，其特徵在於骨髓 (BM) 中漿細胞的克隆增殖和過量單株免疫球蛋白 (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、血鈣過多和腎臟問題 (Rollig等人 (2015) Lancet. 385(9983):2197-208)。CD38的表現在MM中尤其顯著，因為 > 98% 的患者對此蛋白質呈陽性 (Goldmacher等人 (1994) Blood. 84(9):3017-25 ; Lin等人(2004) Am J Clin Pathol. 121(4):482-8)。CD38在惡性單株MM細胞上的強且均勻的表現與在正常細胞上的有限表現模式形成對比，這表明此抗原可用於特異性靶向腫瘤細胞。

【0003】 MM治療的當前目標是盡可能有效地控制疾病，使生活品質最大程度地提高並延長存活。對於每位患者而言疾病軌跡不同，但復發是不可避免

的，並且在復發後對每種治療的反應的深度和持續時間通常減少。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：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）。然而，一旦患者變成那些藥劑難治的，則存活有限並且在患者在幹細胞移植（SCT）、化學療法、蛋白酶體抑制劑和免疫調節藥物（IMiDs®）無效之後需要更新的治療選項治療患者。儘管使用更新治療的患者結果中有顯著改善，但MM仍是不可治癒的疾病。因此，已經接受針對多發性骨髓瘤的一至三個先前治療線的患者的治療仍然是未滿足的醫學需求。

【0004】本文中引用的所有參考文獻，包括專利申請、專利出版物和UniProtKB/Swiss-Prot登錄號均通過引用以其整體併入本文，如同每個單獨的參考文獻被特別地且單獨地指出通過引用併入。

【發明內容】

【0005】提供了一種治療患有多發性骨髓瘤的人類個體的方法，其包括向所述個體投予抗CD38抗體、卡非佐米和地塞米松的方法，所述抗CD38抗體包含(a)重鏈可變結構域(V_H)，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(V_L)，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，其中將所述抗CD38抗體以10 mg/kg的劑量投予，將所述卡非佐米以20 mg/m²或56 mg/m²的劑量投予，並且將所述地塞米松以20 mg的劑量投予，其中所述個體接受過針對多發性骨髓瘤的至少一種先前療法 (例如，一至三種先前療法)，並且其中所述治療延長了所述個體的無進展存活期 (PFS)。在一些實施例中，所述治療延長了所述個體的總存活期 (OS)。提供了一種治療患有多發性骨髓瘤的人類個體的方法，其包括向所述個體投予抗CD38抗體、卡非佐米和地塞米松，所述抗CD38抗體包含 (a) 重鏈可變結構域 (V_H)，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(V_L)，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，其中將所述抗CD38抗體以10 mg/kg的劑量投予，將所述卡非佐米以20 mg/m²或56 mg/m²的劑量投予，並且將所述地塞米松以20 mg的劑量投予，其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，並且其中所述治療延長了所述個體的無進展存活期 (PFS)。在一些實施例中，所述治療延長了所述個體的總存活期 (OS)。

【0006】 還提供了一種治療患有多發性骨髓瘤的人類個體的方法，其包括向所述個體投予抗CD38抗體、卡非佐米和地塞米松的方法，所述抗CD38抗體包含 (a) 重鏈可變結構域 (V_H)，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 (V_L)，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，其中將所述抗CD38抗體以10 mg/kg的劑量投予，將所述卡非佐米以20 mg/m²或56 mg/m²的劑量投予，並且將所述地塞米松以20 mg的劑量投予，其中所述個體接受過針對多發性骨髓瘤的至少一種先前療法（例如，一至三種先前療法），並且其中所述治療延長了所述個體的總存活期（OS）。

【0007】 還提供了一種治療患有多發性骨髓瘤的人類個體的方法，其包括向所述個體投予抗CD38抗體、卡非佐米和地塞米松，所述抗CD38抗體包含 (a) 重鏈可變結構域(V_H)，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 (V_L)，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，其中將所述抗CD38抗體以10 mg/kg的劑量投予，將所述卡非佐米以20 mg/m²或56 mg/m²的劑量投予，並且將所述地塞米松以20 mg的劑量投予，其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，並且其中所述治療延長了所述個體的總存活期（OS）。

【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類個體的方法，其包括向所述個體投予抗CD38抗體、卡非佐米和地塞米松的方法，所述抗CD38抗體包含 (a) 重鏈可變結構域 (V_H)，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 (V_L)，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，其中將所述抗CD38抗體以10 mg/kg的劑量投予，將所述卡非佐米以20 mg/m²或56 mg/m²的劑量投予，並且將所述地塞米松以20 mg的劑量投予，其中所述個體接受過針對多發性骨髓瘤的至少一種先前療法 (例如，一至三種先前療法)，並且其中所述個體在治療後呈10⁻⁵或更小的閾值下的微小殘留病陰性。

【0009】 在一些實施例中，所述個體接受過針對多發性骨髓瘤的一種先前療法。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一種先前療法 (例如，如兩種先前療法或三種先前療法)。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藥物 (例如，沙利度胺、來那度胺和/或泊馬度胺) 的先前療法。在一些實施例中，所述個體接受過採用蛋白酶體抑制劑和免疫調節藥物的先前療法。在一些實施例中，在開始治療時，根據多發性骨髓瘤的修訂的國際分期系統

(Revised International Staging System for multiple myeloma , R-ISS) 將所述個體分類為I期或II期。在一些實施例中，在開始治療時根據R-ISS將所述個體分類為III期。在一些實施例中，在開始治療時未根據R-ISS對所述個體進行分類。在一些實施例中，所述個體具有選自以下的一種或多種細胞遺傳學異常：del(17p)、t(4;14) 和t(14;16)。在一些實施例中，所述個體在開始治療時患有腎損害。在一些實施例中，所述個體在開始治療時為65歲至小於75歲。在一些實施例中，所述個體在開始治療時年齡為75歲或更大。

【0010】 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 (V_H) 和含有SEQ ID NO: 7或SEQ ID NO: 9的胺基酸序列的輕鏈可變區 (V_L) 。在一些實施例中，所述抗CD38抗體是艾薩妥昔單抗。

【0011】 在一些實施例中，將所述抗CD38抗體、所述卡非佐米和所述地塞米松在第一個28天周期中投予，其中將所述抗CD38抗體在所述第一個28天周期的第1、8、15和22天以10 mg/kg的劑量投予，將所述卡非佐米在所述第一個28天周期的第1和2天以20 mg/m²的劑量投予以及在第8、9、15和16天以56 mg/m²的劑量投予，並且將所述地塞米松在所述第一個28天周期的第1、2、8、9、15、16、22和23天以20 mg的劑量投予。在一些實施例中，將所述抗CD38抗體、所述卡非佐米和所述地塞米松在所述第一個28天周期後的一個或多個28天周期中進一步投予，其中將所述抗CD38抗體在所述第一個28天周期後的一個或多個28天周期的第1和15天以20 mg/m²的劑量投予，將所述卡非佐米在所述第一個28天周期後的一個或多個28天周期的第1、2、8、9、15和16天的每一天以56 mg/m²的劑量投予，並且將所述地塞米松在所述第一個28天周期後的一個或多個28天周期

的第1、2、8、9、15、16、22和23天以20 mg的劑量投予。在一些實施例中，將所述地塞米松在所述抗CD38抗體之前投予，並且其中將所述抗CD38抗體在所述第一個28天周期的第1、8和15天在所述卡非佐米之前投予；並且其中將所述地塞米松在所述第一個28天周期的第22天在所述抗CD38抗體之前投予。在一些實施例中，將所述地塞米松在所述抗CD38抗體之前投予，並且其中將所述抗CD38抗體在所述第一個28天周期後的每個28天周期的第1和15天在所述卡非佐米之前投予；並且其中將所述地塞米松在所述第一個28天周期後的每個28天周期的第8天在所述卡非佐米之前投予。在一些實施例中，將所述抗CD38抗體靜脈內投予。在一些實施例中，將所述卡非佐米靜脈內投予。在一些實施例中，將所述地塞米松口服投予。

【0012】 在一些實施例中，所述個體在治療後呈 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} 或更小的閾值下的MRD陰性。

【0013】 本文還提供了包含抗CD38抗體的套組，所述抗CD38抗體與卡非佐米和地塞米松組合用於根據本文任何一種方法治療個體多發性骨髓瘤。

【0014】 還提供了一種用於在治療個體中的多發性骨髓瘤的方法中使用的抗CD38抗體，所述抗CD38抗體包含 (a) 重鏈可變結構域 (V_H)，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 (V_L)，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，所述方法包括向所述個體投予所述抗CD38抗體、卡非佐米和地塞米松，其中將所述抗CD38抗體以10 mg/kg的劑量投予，將所述卡非佐米以20 mg/m²或56 mg/m²的劑量投予，並且將所述地塞米松以20 mg的劑量投予，其中所述個體接受過針對多發性骨髓瘤的至少一種先前療法（例如，一至三種先前療法），並且其中所述治療延長了所述個體的無進展存活期（PFS）和/或總存活期（OS）。

【0015】還提供了一種用於在治療個體中的多發性骨髓瘤的方法中使用的抗CD38抗體，所述抗CD38抗體包含 (a) 重鏈可變結構域（V_H），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（V_L），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，所述方法包括向所述個體投予所述抗CD38抗體、卡非佐米和地塞米松，其中將所述抗CD38抗體以10 mg/kg的劑量投予，將所述卡非佐米以20 mg/m²或56 mg/m²的劑量投予，並且將所述地塞米松以20 mg的劑量投予，其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，並且其中所述治療延長了所述個體的無進展存活期（PFS）和/或總存活期（OS）。

【圖式簡單說明】

【0016】該專利或申請文件含有製作的至少一張彩色附圖。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物的副本。

【0017】 圖1提供了實例中描述的臨床試驗的研究設計的示意圖。

【0018】 圖2提供了針對抗CD38抗體（例如艾薩妥昔單抗）、卡非佐米和地塞米松的示例性投予方案。

【0019】 圖3顯示了對於接受艾薩妥昔單抗 + 卡非佐米 + 地塞米松（IKd）的患者相比于接受卡非佐米 + 地塞米松（Kd）的患者的無進展存活期（PFS）的卡普蘭-邁耶（Kaplan-Meier）曲線。

【0020】 圖4顯示了無進展存活期的亞組分析的森林圖。圓圈表示風險比並且水準條從風險比估計值的95%信賴區間的下限延伸到上限。

【0021】 圖5顯示了對於接受艾薩妥昔單抗 + 卡非佐米 + 地塞米松（IKd）的患者相比于接受卡非佐米 + 地塞米松（Kd）的患者的到下次治療的時間（TNT）的卡普蘭-邁耶曲線。

【0022】 圖6顯示了對於接受艾薩妥昔單抗 + 卡非佐米 + 地塞米松（IKd）的患者相比于接受卡非佐米 + 地塞米松（Kd）的患者的依據微小殘留病（MRD）狀態的無進展存活期的Kaplan-Meier曲線。

【0023】 圖7顯示了無進展存活期的亞組分析的另一個森林圖。圓圈表示風險比並且水準條從風險比估計值的95%信賴區間的下限延伸到上限。

【實施方式】

【0024】 相關申請的交叉引用

【0025】 本申請要求2019年12月6日提交的美國臨時申請號62/944,809；

2020年4月17日提交的歐洲專利申請號20315186.5；2020年5月11日提交的美國臨時申請號63/023,198；2020年6月10日提交的美國臨時申請號63/037,353；以及2020年10月21日提交的美國臨時申請號63/094,833的優先權；將其每一個的內容通過引用以其整體併入本文。

【0026】 ASCII文字檔案序列表的提交

【0027】 將以下提交的ASCII文字檔案的內容通過引用以其全文併入本文：電腦可讀形式 (CRF) 的序列表 (檔案名稱：183952033041SEQLIST.txt，記錄日期：2020年12月4日，大小：10 KB)。

【0028】 定義

【0029】 除非上下文另有明確說明，否則如在本說明書及申請專利範圍中所使用的，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這樣的分子的組合等。

【0030】 “持續反應” 是指在停止治療之後預防或延遲疾病 (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，對於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來測量：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。(還參見本文中以下表A和表B)。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，至少1.5X、2.0X、2.5X

或3.0X治療持續時間的長度。

【0031】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)	<ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>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</p>
嚴格的完全反應(sCR)	<p>上述定義的CR加上：</p> <ul style="list-style-type: none"> 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克隆細胞(在計數 ≥ 100 個漿細胞之後，對於κ和λ患者κ/λ比率分別為 $\leq 4:1$ 或 $\geq 1:2$)。 <p>需要實驗室參數的兩次連續評估。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</p>
很好的部分反應(VGPR)	<ul style="list-style-type: none"> 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 $\geq 90\%$ 降低加上尿M蛋白水準 $< 100 \text{ mg}/24 \text{ h}$。 與軟組織漿細胞瘤中的基線相比，最大垂直直徑(SPD)積之和降低 $\geq 90\%$。 <p>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。</p>
部分反應(PR)	<ul style="list-style-type: none"> 血清M蛋白降低 $\geq 50\%$ 並且24小時尿M蛋白降低 $\geq 90\%$ 或降低至 $< 200 \text{ mg}/24 \text{ h}$ 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(最大垂直直徑或“SPD”積之和)降低 $\geq 50\%$ <p>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。</p>
最小反應(MR)	<p>血清M蛋白降低 $\geq 25\%$ 但 $\leq 49\%$，並且24 h尿M蛋白降低50%至89%，但仍超過200 mg/24 h。</p> <p>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 $\geq 50\%$。</p> <p>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。</p>

疾病穩定(SD)	<ul style="list-style-type: none"> • 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)	以下標準中的任何一個或多個： 以下標準中的任一個從最低確認值增加 $\geq 25\%$ ： <ul style="list-style-type: none"> • 血清M蛋白(絕對增加必須 ≥ 0.5 g/dL)。 • 如果最低M組分為 ≥ 5 g/dL，則血清M蛋白增加 ≥ 1 g/dL。 • 尿M組分(絕對增加必須 ≥ 200 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 $\geq 50\%$ 。 需要連續兩次評估關於M蛋白的PD。

‡SPD，所測量病變的最大垂直直徑的積之和

【0032】術語“醫藥配製品”是指這樣的製劑，其處於使得活性成分的生物活性有效的形式，並且不含對接受製劑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）是可以合理地投予於受試哺乳動物以提供有效劑量的所用活性成分的那些。

【0033】如本文所用，術語“治療”是指被設計用來在臨床病理學過程中改變所治療的疾病或細胞（例如癌細胞）的自然過程的臨床介入。希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、以及消退或者預後改善。例如，如果與癌症相關的一種或多種症狀減輕或消除，則成功“治療”個體，包括但不限於減少癌細胞的增殖（或破壞癌細胞）、減少由所述疾病產生的症狀、提高患所述疾病的那些個體的生活品質、減少治療所述疾病所需要的其他藥物的劑量和/或延長個體的存活期。

【0034】如本文所用，“延遲疾病的進展”意指推遲、阻礙、減緩、延緩、穩定和/或順延疾病（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。對於熟習此項技術者顯而易見的是，足夠或顯著

的延遲實際上可以涵蓋預防，使個體不會患上疾病。例如，可能延遲晚期癌症，如轉移的發展。

【0035】 “有效量” 至少是實現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如個體/患者的疾病狀態、年齡、性別和體重及所述抗體在個體中引發希望的反應的能力等因素而變化。有效量還是其中治療有益作用超過治療的任何毒性或有害作用的量。對於預防性用途，有利或所需的結果包括以下的結果：如消除或減少風險、減輕嚴重性或延遲疾病（包括所述疾病的生化的、組織學的和/或行為的症狀、在所述疾病發展期間存在的所述疾病的併發症和中間病理表型）的發作。對於治療性用途，有利或所需的結果包括以下的臨床結果：如減少由疾病引起的一種或多種症狀、提高患有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、通過如靶向來增強另一種藥物的效果、延遲疾病進展和/或延長存活。在癌症或腫瘤的情況下，藥物的有效量可具有以下作用：減少癌細胞的數量；減小腫瘤尺寸；抑制（即，在某種程度上減慢並理想地阻止）癌細胞對周邊器官的浸潤；抑制（即，在某種程度上減慢並理想地阻止）腫瘤轉移；在某種程度上抑制腫瘤生長；和/或在某種程度上減輕與障礙相關的一種或多種症狀。可以將有效量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。如在臨床環境中所理解的，藥物、化合物或醫藥組合物的有效量可與或可不與另一種藥物、化合物或醫藥組合物結合來實現。因此，可在投予一種或多種治療劑的環境中考慮“有效量”，並且如果與一種或多種其他藥劑結合可實現或實現了合乎需要的結果，則可考慮以

有效量投予單一藥劑。

【0036】如本文所用，術語“與……結合”是指除了另一種治療模式之外還投予一種治療模式。因此，“與……組合”是指在向個體投予另一種治療模式之前、期間或之後投予一種治療模式。

【0037】“受試者”或“個體”出於治療目的是指分類為哺乳動物的任何動物，包括人類、家禽和農場動物，以及動物園動物、運動項目用動物或寵物如狗、馬、貓、牛等。較佳地，哺乳動物是人類。

【0038】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，只要它們展現出期望的生物學活性即可。

【0039】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。IgA被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)，所述文獻出於所有目的通過引用以其整體併入。每個輕/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，這可以使得能夠結合至特異性表位。從胺基末端到羧基

末端，輕鏈和重鏈可變結構域二者通常均依次包含結構域FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。

【0040】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的確切邊界已經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, 貝塞斯達 (Bethesda), 馬里蘭州 (Md.) (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。

【0041】如本文所用，術語“Fc”是指將得自抗體消化或通過其他手段產生的非抗原結合片段的序列，其呈單體或多聚體形式，並且所述“Fc”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分子由可以通過共價（即，二硫鍵）和非共價締合連接成二聚體或多聚體形式的單體多肽組成。取決於類別（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在1至4範圍內。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，術語“天然Fc”是單體、二聚體和多聚體形式通用的。

【0042】如本文所用，術語“總反應率”或“ORR”是指具有嚴格的完全反應（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，如通過IRC使用以下文獻中所述的IMWG反應標準所評估的：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。還參見本文的表A和表B。

【0043】 綜述

【0044】 本文提供了用於在已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的個體中治療多發性骨髓瘤或延遲其進展的方法或。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，所述治療延長了所述個體的無進展存活期（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期（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期（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）。

【0045】 抗CD38抗體

【0046】 在一些實施例中，所述抗CD38抗體與人CD38結合。在一些實施例中，所述抗CD38抗體是人抗體、人源化抗體或嵌合抗體。在一些實施例中，所述抗CD38抗體包含 (a) 重鏈可變結構域（ V_H ），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（ V_L ），

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抗體包含重鏈可變結構域 (V_H)，所述重鏈可變結構域包含與SEQ ID NO: 7具有至少90% (例如，91%、92%、94%、95%、96%、97%、98%或99%中的至少任一個，包括這些值之間的任何範圍) 一致性的胺基酸序列。另外地或可替代地，在一些實施例中，所述抗CD38抗體包含輕鏈可變結構域 (V_L)，所述輕鏈可變結構域包含與SEQ ID NO: 8或SEQ ID NO: 9具有至少90%(例如，91%、92%、94%、95%、96%、97%、98%或99%中的至少任一個，包括這些值之間的任何範圍)一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，所述抗CD38抗體包含含有SEQ ID NO: 7的V_H和含有SEQ ID NO: 8或SEQ ID NO: 9的V_L。

QVQLVQSGAE VAKPGT SVKL SCKASGYTFT DYWMQWVKQR PGQGLEWIGT IYPGDGDTGY
AQKFQ GKATL TADKSSKTVY MHLSSLASED SAVYYCARGD YYGSNSLDYW GQGTSVTVSS
(SEQ ID NO: 7)

DIVMTQSHLS MSTSLGDPVS ITCKASQDVS TVVAWYQQKP GQSPRRLIYS ASYRYIGVPD
RFTGSGAGTD FTFTISSVQA EDLAVYYCQQ HYSPPYTFGG GTKLEIKR (SEQ ID NO:
8)

DIVMAQSHLS MSTSLGDPVS ITCKASQDVS TVVAWYQQKP GQSPRRLIYS ASYRYIGVPD
RFTGSGAGTD FTFTISSVQA EDLAVYYCQQ HYSPPYTFGG GTKLEIKR (SEQ ID NO:
9)

【0047】 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 WO

2008/047242和美國專利號8,153,765中描述的抗CD38抗體，所述專利二者的內容通過引用以其整體併入本文。

【0048】 艾薩妥昔單抗的重鏈包含胺基酸序列：

QVQLVQSGAE VAKPGTQSVKL 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
 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
 LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 10)

【0049】 並且艾薩妥昔單抗的輕鏈包含胺基酸序列：

DIVMTQSHLS MSTSLGDPVS ITCKASQDVS TVVAWYQQKP GQSPRRLIYS ASYRYIGVPD
 RFTGSGAGTD FTFTISSVQA EDLAVYYCQQ HYSPPYTFGG GTKLEIKRTV AAPSVEIFPP
 SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT
 LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO: 11)

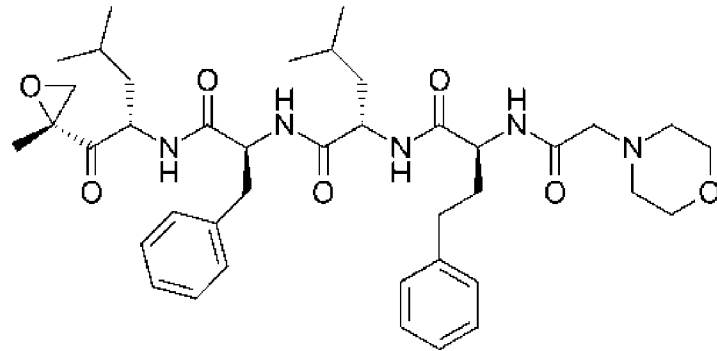
【0050】 可以使用重組方法產生抗CD38抗體。為了重組產生抗抗原抗體，將編碼所述抗體的核酸分離，並將其插入可複製載體，用於進一步克隆（DNA擴增）或表現。可以使用常規程序（例如，通過使用能夠與編碼所述抗體重鏈和輕鏈的基因特異性地結合的寡核苷酸探針）容易地分離和測序編碼所述抗體的DNA。許多載體是可用的。載體組分通常包括但不限於以下中的一者或多者：信號序列、複製起點、一種或多種標記基因、增強子元件、啟動子和轉錄終止序列。載體通常被轉化到適用於表現所述核酸的宿主細胞中。在一些實施例中，

所述宿主細胞是真核細胞或原核細胞。在一些實施例中，所述真核細胞是哺乳動物細胞。有用的哺乳動物宿主細胞系的例子是經SV40轉化的猴腎CV1系（COS-7，ATCC CRL 1651）；人胚腎系（293細胞或為懸浮培養而亞克隆的293細胞，Graham等人，*J. Gen Virol.* 36:59 (1977)）；幼倉鼠腎細胞（BHK，ATCC CCL 10）；小鼠支援細胞（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）；buffalo大鼠肝細胞（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；和人肝癌細胞系（Hep G2）。其他有用的哺乳動物宿主細胞系包括中國倉鼠卵巢（CHO）細胞，包括DHFR-CHO細胞（Urlaub等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980)）；和骨髓瘤細胞系，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系的綜述，參見例如，Yazaki和Wu, *Methods in Molecular Biology*, 第248卷（B. K. C. Lo編輯，Humana Press, Totowa, N.J., 2003），第255-268頁。可使用例如羧基磷灰石層析、疏水相互作用層析、凝膠電泳、透析和親和層析（其中親和層析是一種通常較佳的純化步驟）來純化由細胞製備的抗CD38抗體。通常，用於製備供研究、測試和臨床應用的抗體的各種方法是本領域已完善建立的、與上文所述方法是一致的和/或被熟習此項技術者認為是適當的。

【0051】 卡非佐米

【0052】 卡非佐米是由以下組成的合成的四肽：依序接合的嗎啉-4-乙醯基、

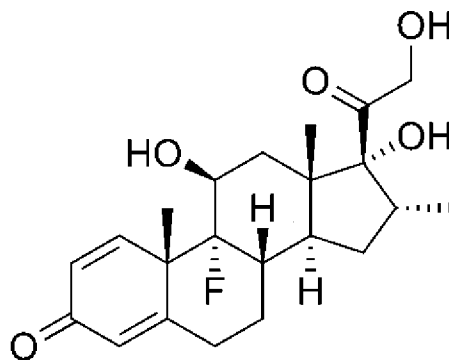
L-2-胺基-4-苯基丁醯基、L-白胺醯基和L-苯丙胺醯基殘基，其中C-末端經由醯胺連接被連接至 (2S)-2-胺基-4-甲基-1-[(2R)-2-甲基環氧乙烷-2-基]-1-氧代戊烷-1-酮的胺基基團。卡非佐米的化學結構如下所示：



【0053】卡非佐米的分子式為 $C_{40}H_{57}N_5O_7$ 並且分子量為719.91 g/mol。卡非佐米的CAS登記號為868540-17-4。卡非佐米是蛋白酶體抑制劑，其被配製用於靜脈內投予。卡非佐米以商品名KYPROLIS®銷售。

【0054】地塞米松

【0055】地塞米松的化學名是1-脫氫-16 α -甲基-9 α -氟氫化可的松，並且地塞米松具有以下化學結構：



【0056】地塞米松的分子式為 $C_{22}H_{29}FO_5$ 並且分子量為392.461 g/mol。地塞米松作為用於口服和靜脈內投予的配製品可商購獲得。地塞米松的示例性商品名包括例如DECADRON、MAXIDEX、HEXADROL、DEXACORT、DEXASONE、

ORADEXON、SUPERPREDNOL、DEXALONA等。

【0057】 醫藥組合物和配製品

【0058】 本文還提供了例如用於治療多發性骨髓瘤 (如難治性多發性骨髓瘤或復發性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 (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。

【0059】 在一些實施例中，本文所述的抗CD38抗體 (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 (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)，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裝配有彈性封閉物的16 mL型無色透明玻璃小瓶中。在一些實施例中，已確定所述小瓶的填充體積以確保移取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，已確定所述小瓶的填充體積以確保移取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，輸注用稀釋溶液在光的存在下為穩定的。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，用於輸注的管件由PE、PVC（具有或不具有DEHP）、聚丁二烯（PBD）或聚胺酯（PU）製造，具有管內過濾器（聚醚砜（PES）、聚砜或尼龍）。

【0060】 卡非佐米和地塞米松的醫藥配製品是可商購的。例如，卡非佐米以商品名KYPROLIS®為人所知。地塞米松以多種商品名(如本文其他部分所述)已知，包括DECADRON、MAXIDEX和HEXADROL。在一些實施例中，所述卡非佐米和/或所述地塞米松被提供於分開的容器中。在一些實施例中，所述卡非佐米和/或所述地塞米松各自用於和/或被製備用於向個體投予，如隨可商購的產品可獲得的處方資訊中所述。

【0061】 治療方法

【0062】 本文提供了用於治療個體(例如人類個體)中的多發性骨髓瘤(如

復發性多發性骨髓瘤或復發性難治性多發性骨髓瘤) 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(例如如下的抗CD38抗體, 其包含 (a) 重鏈可變結構域(V_H), 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 (V_L), 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)、卡非佐米和地塞米松, 其中個體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(或治療線)。在一些實施例中, 所述個體接受過不多於三種先前療法(或治療線)。在一些實施例中, 如本文所述採用所述抗CD38抗體、卡非佐米和地塞米松治療延長了所述個體的無進展存活期(PFS)。在一些實施例中, 如本文所述採用所述抗CD38抗體、卡非佐米和地塞米松的治療延長了所述個體的總存活期(OS)。在一些實施例中, 例如, 與採用所述卡非佐米和地塞米松但不採用所述抗CD38抗體的治療相比, 如本文所述採用所述抗CD38抗體、卡非佐米和地塞米松的治療導致更低的微小殘留病(MRD)。在一些實施例中, 所述個體在如本文所述採用所述抗CD38抗體、卡非佐米和地塞米松的治療後呈MRD陰性。在一些實施例中, 所述個體呈如下閾值下的微小殘留病(MRD)陰性: 治療後 10^{-4} 或更小的閾值(例如, 其中 “ 10^{-4} ” 意指在開始治療後從所述個體獲得的骨髓樣品中, 每 10^4 個骨髓細胞存在少於1個腫瘤細胞)、治療後 10^{-5} 或更小的閾值(例如, 其中 “ 10^{-5} ” 意指在開始治療

後從所述個體獲得的骨髓樣品中，每 10^5 個骨髓細胞存在少於1個腫瘤細胞)、或治療後 10^{-6} 或更小的閾值(例如，其中“ 10^{-6} ”意指在開始治療後從所述個體獲得的骨髓樣品中，每 10^6 個骨髓細胞存在少於1個腫瘤細胞)。在一些實施例中，經由下一代測序(NGS)評估MRD。在一些實施例中，經由下一代流式細胞術(NGF)評估MRD。另外地或可替代地，在一些實施例中，經由正電子發射斷層攝影術-電腦斷層攝影術(PET-CT)掃描評估MRD。在一些實施例中，所述個體在如本文所述採用所述抗CD38抗體、卡非佐米和地塞米松治療之前(例如，在開始治療時)顯示出腎損害。在一些實施例中，如果個體的肌酸清除率小於 $60\text{ ml/min/1.72 m}^2$ (MDRD，或“腎臟病飲食改良”)，則所述個體患有腎損害。在一些實施例中，如本文所述採用所述抗CD38抗體、卡非佐米和地塞米松的治療改善了所述個體的腎功能。

【0063】 在一些實施例中，如果滿足以下三個條件中的任何一個，則治療被視為新治療線：

【0064】 1. *先前治療線中止後開始新治療線*。如果治療方案由於任何原因中止並開始不同的方案，則可以認為這是新治療線。例如，如果已停止方案中的所有藥物，則該給定方案被視為已中止。例如，如果方案的一些藥物而非所有藥物已中止，則認為所述方案尚未中止。在一些實施例中，中止、添加、替代或幹細胞移植(SCT)的原因不影響細胞系如何計數。變化的原因可能包括，例如，計畫的療法的結束、毒性、進展、缺乏反應、反應不足。

【0065】 2. *在現有方案中計畫外地添加或替代一種或多種藥物*。由於任何原因而計畫外地添加新藥物或改為不同藥物(或藥物組合)都可以視為新治

療線。

【0066】 3. 幹細胞移植 (SCT)。在經歷 > 1次SCT的個體中，使用預定義間隔 (如3個月) 的計畫串聯SCT的情況除外，每次SCT (自體或同種異體) 可被視為新治療線，無論所用的調理方案是相同的還是不同的。在一些實施例中，計畫的串聯SCT被視為1個治療線。在一些實施例中，計畫的誘導和/或鞏固、用任何SCT的維持 (一線、復發、自體或同種異體) 一般被視為1個治療線。

【0067】 在一些實施例中，所述多發性骨髓瘤難以治療。在一些實施例中，所述個體具有不良預後。

【0068】 在一些實施例中，所述個體患有多發性骨髓瘤，例如復發性和/或難治性多發性骨髓瘤。在一些實施例中，根據以下標準中的一種或多種，所述個體患有可測量的疾病：使用血清蛋白免疫電泳測量的血清M蛋白 ≥ 0.5 g/dL 和/或使用尿蛋白免疫電泳測量的尿M蛋白 ≥ 200 mg/24 h。在一些實施例中，患有多發性骨髓瘤 (例如復發性和/或難治性多發性骨髓瘤) 的個體接受過針對多發性骨髓瘤的至少一種、至少兩種、至少三種或不多於三種先前療法 (或治療線)。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藥物 (例如，沙利度胺、來那度胺和/或泊馬度胺) 的先前療法。在一些實施例中，所述個體接受過採用蛋白酶體抑制劑和免疫調節藥物的先前療法。

【0069】 在一些實施例中，所述個體未患有原發性難治性多發性骨髓瘤。在一些實施例中，患有原發性難治性多發性骨髓瘤的個體是在疾病過程期間用任何治療 (或治療線) 從未至少實現最小反應 (MR) 的個體。在一些實施例中，

所述個體未患有僅游離輕鏈 (FLC) 可測量疾病。在一些實施例中，所述個體尚未接受過採用抗CD38抗體的先前治療。在一些實施例中，所述個體尚未接受過採用艾薩妥昔單抗的先前療法 (或先前治療線) 。在一些實施例中，所述個體在採用抗CD38抗體的先前療法(或先前治療線) 期間尚未顯示出疾病進展(PD)。在一些實施例中，所述個體在採用抗CD38抗體的治療 (或治療線) 結束之後60天內尚未顯示出疾病進展。在一些實施例中，所述個體對包含抗CD38抗體的療法(或治療線) 未能實現至少最小反應。在一些實施例中，已接受過包含抗CD38抗體的先前療法 (或治療線) 的個體不是所述抗CD38抗體難治的。在一些實施例中，所述個體尚未接受過採用卡非佐米的先前治療。在一些實施例中，所述個體對CAPTISOL® (用於溶解卡非佐米的環糊精衍生物) 不過敏 (或對其不具有已知的過敏) 。在一些實施例中，所述個體對以下項不具有超敏性或尚未顯示出對以下項的超敏性：蔗糖、組胺酸 (作為鹼和鹽酸鹽) 、聚山梨酯80或者抗CD38抗體、卡非佐米和地塞米松中不宜用類固醇或H2阻斷劑 (將禁止用這些藥劑進一步治療) 前驅用藥的任何組分 (活性物質或賦形劑) 。在一些實施例中，所述個體對於地塞米松沒有禁忌。在一些實施例中，所述個體尚未進行過關於活動性移植物抗宿主病的先前同種異體造血幹細胞移植 (任何等級和/或在開始治療前的2個月內未處於免疫抑制治療下) 。在一些實施例中，所述個體未患有已知的澱粉樣變性或伴隨的漿細胞白血病。在一些實施例中，所述個體不具有需要胸腔穿刺術的胸腔積液或需要穿刺術或任何大手術(例如血漿置換術、治癒性放射療法、大外科手術 (不包括後凸成形術)) 的腹水。在一些實施例中，所述個體不具有 > 2的東部合作腫瘤小組 (ECOG) 體能狀態 (PS) 。在一

些實施例中，如果 < 50% 的骨髓 (BM) 有核細胞是漿細胞，則所述個體不具有 < 50,000 個細胞/ μ L 的血小板，如果 \geq 50% 的 BM 有核細胞是漿細胞，則所述個體不具有 < 30,000 個細胞/ μ L 的血小板。在一些實施例中，所述個體不具有 < 1000 μ L (1×10^9 /L) 的絕對嗜中性粒細胞計數 (ANC)。在一些實施例中，所述個體不具有 < 15 mL/min/1.73 m² 的肌酐清除率 (腎臟病飲食改良 [MDRD] 公式)。在一些實施例中，所述個體不具有 > 1.5 x 正常值上限 (ULN) 的總膽紅素，已知的吉伯特症候群除外。在一些實施例中，所述個體不具有 > 14 mg/dL (> 3.5 mmol/L) 的經校正的血清鈣。在一些實施例中，所述個體不具有 > 3 x ULN 的天門冬胺酸轉胺酶 (AST) 和/或丙胺酸轉胺酶 (ALT)。在一些實施例中，所述個體不具有 > 1 級的來自任何先前抗骨髓瘤療法的持續毒性 (美國國立癌症研究院不良事件的通用毒性標準 [NCI-CTCAE] v4.03) (不包括脫髮和以上段落中列出的那些)。在一些實施例中，所述個體不患有先前惡性腫瘤。在一些實施例中，以下情況不被視為先前惡性腫瘤：經充分治療的基底細胞或鱗狀細胞皮膚或淺表性 (pTis、pTa 和 pT1) 膀胱癌或低風險前列腺癌或治癒性療法後的任何原位惡性腫瘤，以及在開始採用所述抗 CD38 抗體、卡非佐米和地塞米松的治療前已經完成針對其的療法 \geq 5 年並且所述個體已無疾病 \geq 5 年的任何其他癌症。在一些實施例中，所述個體不患有心肌梗塞、嚴重/不穩定的心絞痛、冠狀動脈/外周動脈搭橋術、紐約心臟協會 III 或 IV 類充血性心力衰竭、 \geq 3 級心律失常、中風或短暫性腦缺血發作。在一些實施例中，所述個體在開始採用所述抗 CD38 抗體、卡非佐米和地塞米松的治療的六個月內不患有心肌梗塞、嚴重/不穩定的心絞痛、冠狀動脈/外周動脈搭橋術、紐約心臟協會 III 或 IV 類充血性心力衰竭、 \geq 3

級心律失常、中風或短暫性腦缺血發作。在一些實施例中，所述個體不具有 < 40% 的左心室射血分數 (LVEF) 。在一些實施例中，所述個體不患有或已知不患有需要抗逆轉錄病毒治療的獲得性免疫缺陷症候群(AIDS)相關疾病或HIV疾病，或活動性甲型、乙型 (定義為已知的陽性乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 結果) 或丙型肝炎 (定義為大於測定的檢測下限的已知定量丙型肝炎 (HCV) 核糖核酸 (RNA) 結果，或陽性HCV抗原) 感染。在一些實施例中，所述個體在開始用所述抗CD38抗體、卡非佐米和地塞米松的治療之前的3個月內不患有以下任何疾病：治療抗性消化性潰瘍疾病、糜爛性食管炎或胃炎、感染性或炎性腸病、憩室炎、肺栓塞或其他不受控制的血栓栓塞事件。

【0070】 在一些實施例中，所述治療包括在28天周期 (例如，一個或多個28天周期) 中投予所述抗CD38抗體、所述卡非佐米和所述地塞米松。

【0071】 在一些實施例中，治療包括在第一個28天周期 (即第1周期) 中投予所述抗CD38抗體、所述卡非佐米和所述地塞米松，其中將所述抗CD38抗體 (例如，艾薩妥昔單抗) 在第1、8、15和22天投予；將所述卡非佐米在第1、2、8、9、15和16天投予；並且將所述地塞米松在第1、2、8、9、15、16、22和23天投予。參見例如圖2。在一些實施例中，治療包括在所述第一個28天周期後的一個或多個另外的28天周期中 (例如，第2周期及以後) 投予所述抗CD38抗體、所述卡非佐米和所述地塞米松，其中將所述抗CD38抗體 (例如，艾薩妥昔單抗) 在第1和15天投予；將所述卡非佐米在第1、2、8、9、15和16天投予；並且將所述地塞米松在第1、2、8、9、15、16、22和23天投予。參見例如圖2。

【0072】 在一些實施例中，治療包括在第一個28天周期 (即第1周期) 中

投予所述抗CD38抗體、所述卡非佐米和所述地塞米松，其中將所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）在第1、8、15和22天以10 mg/kg的劑量投予；將所述卡非佐米在第1和2天以20 mg/m²的劑量投予以及在第8、9、15和16天以56 mg/m²的劑量投予；並且將所述地塞米松在第1、2、8、9、15、16、22和23天以20 mg的劑量投予。參見例如本文的表D。在一些實施例中，治療包括在所述第一個28天周期後的一個或多個另外的28天周期中（例如，第2周期及以後）投予所述抗CD38抗體、所述卡非佐米和所述地塞米松，其中將所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）在第1和15天以10 mg/kg的劑量投予；將所述卡非佐米在第1、2、8、9、15和16天以56 mg/m²的劑量投予；並且將所述地塞米松在第1、2、8、9、15、16、22和23天以20 mg的劑量投予。參見例如本文的表D。

【0073】 在一些實施例中，將所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）、所述卡非佐米和所述地塞米松同時投予。在一些實施例中，將所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）、所述卡非佐米和所述地塞米松並行投予。在一些實施例中，將所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）、所述卡非佐米和所述地塞米松依序投予。在一些實施例中，其中將所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）、所述卡非佐米和所述地塞米松依序投予，在每個28天周期中投予所述抗CD38抗體、所述卡非佐米和所述地塞米松所有三種的日子，將所述地塞米松在所述抗CD38抗體之前投予，並且將所述抗CD38抗體在所述卡非佐米之前投予。在一些實施例中，其中所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）、所述卡非佐米和所述地塞米松依序投予，在每個28天周期中不投予抗CD38的日子，將所述地塞米松在所述卡非佐米之前投予。在一些實施例中，將所述抗CD38抗體（如

艾薩妥昔單抗) 靜脈內投予。在一些實施例中，將所述卡非佐米靜脈內投予。在一些實施例中，將所述地塞米松靜脈內或口服投予。在一些實施例中，將所述地塞米松在每個28天周期的日子靜脈內投予。

【0074】 在一些實施例中，所述個體的PFS被測量為從開始治療到第一次發生疾病進展(PD)的時間段。在一些實施例中，PD是根據以下文獻中評估的：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。 (還參見表A和表B)。在一些實施例中，PFS被測量為從開始治療到死亡時的時間。在一些實施例中，與接受過包含卡非佐米和地塞米松而沒有所述抗CD38抗體的治療的患有多發性骨髓瘤 (如難治性多發性骨髓瘤或復發性難治性多發性骨髓瘤) 的個體相比，本文提供的方法和用途導致所述個體的改善(例如，延長)的無進展存活期(PFS)。在一些實施例中，所述治療增加了所述個體的PFS。

【0075】 在一些實施例中，總存活期 (OS) 被測量為從開始治療到死亡的時間段。在一些實施例中，與接受過包含卡非佐米和地塞米松而沒有所述抗CD38抗體的治療的患有多發性骨髓瘤 (如難治性多發性骨髓瘤或復發性難治性多發性骨髓瘤) 的個體相比，所述治療增加了所述個體的OS。

【0076】 在一些實施例中，接受採用所述抗CD38抗體、卡非佐米和地塞米松的治療的個體中到第一反應的時間短於接受採用卡非佐米和地塞米松的治療的個體中到第一反應的時間。在一些實施例中，“到第一反應的時間”是指在

第一劑量的日期與第一反應體征的日期之間的持續時間(參見例如表A)。在一些實施例中，接受採用所述抗CD38抗體、卡非佐米和地塞米松的治療的個體的反應持續時間(DOR)長於接受採用卡非佐米和地塞米松的治療的個體的DOR。在一些實施例中，DOR是指對於實現部分反應(PR)或更好的反應的一個個體(或多個個體)從反應日期到第一次記錄的疾病進展(PD)或死亡(以先發生者為準)的日期的時間。

【0077】 在一些實施例中，在採用所述抗CD38抗體、卡非佐米和地塞米松的治療後，所述個體呈微小殘留病(MRD)陰性或“MRD陰性”。在一些實施例中，通過下一代流式細胞術(NGF)測量MRD狀態。在一些實施例中，如通過NGF測量的MRD陰性(或“流式MRD陰性”)是指在骨髓抽吸物中不存在表型異常的克隆漿細胞(如多發性骨髓瘤細胞)(例如，使用在多發性骨髓瘤中用於MRD檢測的EUROFLOW™高通量流式細胞術標準操作程序(參見Flores-Montero等人(2017)Leukemia. 31: 2094-2103)或等效方法)，其中最小靈敏度為例如 10^4 個有核細胞中的1個(或“ 10^{-4} ”)、 10^5 個有核細胞中的1個(或“ 10^{-5} ”)、 10^6 個有核細胞中的1個(或“ 10^{-6} ”)或 10^7 個有核細胞中的1個(或“ 10^{-7} ”)。在一些實施例中，通過下一代測序(NGS)測量MRD狀態。在一些實施例中，如通過NGS測量的MRD陰性(或“測序MRD陰性”)是指在骨髓抽吸物中不存在克隆漿細胞(例如，多發性骨髓瘤細胞)；克隆的存在定義為在對骨髓瘤抽吸物進行DNA測序之後獲得至少兩個相同測序讀段(例如，使用LYMPHOSIGHT®高通量測序平臺或等效方法)，其中最小靈敏度為例如 10^4 個有核細胞中的1個(10^{-4})、 10^5 個有核細胞中的1個(10^{-5})、 10^6 個有核細胞中的

1個 (10^{-6}) 或更高。在一些實施例中，所述最小靈敏度是 10^6 個有核細胞中的1個細胞 (“ 10^{-6} ”)。在一些實施例中，所述個體在成像和MRD二者方面均呈陰性 (或 “成像 + MRD陰性”)。在一些實施例中，成像 + MRD陰性是指 (a) 如通過NGF檢測為MRD陰性或如通過NGS檢測為MRD陰性，以及 (b) 在基線或先前正電子發射斷層攝影術 (PET) /電腦斷層攝影術 (Ct) 時發現的示蹤物攝取增加的每個區域消失或者降低至<縱隔血池最大標準化攝取值或降低至小於周圍正常組織的值。在一些實施例中，所述個體呈 “持續MRD陰性”。在一些實施例中，持續MRD陰性是指個體在開始治療之後的兩個時間點已確認為成像 + MRD陰性，其中所述時間點間隔不少於1年。在一些實施例中，使用從已接受過如本文所述採用所述抗CD38抗體 (例如，艾薩妥昔單抗)、卡非佐米和地塞米松的治療的個體收集的骨髓樣品經由NGF或NGS評估微小殘留病 (MRD)。在一些實施例中，評估其MRD的個體在採用所述抗CD38抗體 (例如，艾薩妥昔單抗)、卡非佐米和地塞米松的治療期間或之後已實現了完全反應或更好的反應 (即 \geq CR)，或已實現了很好的部分反應或更好的反應 (即 \geq VGPR)。在一些實施例中，在開始治療時、治療期間或治療之後，實現MRD陰性狀態的採用所述抗CD38抗體 (例如，艾薩妥昔單抗)、卡非佐米和地塞米松的治療的個體患有腎損害，例如eGFR < 60 mL/min/1.73 m²。在一些實施例中，實現MRD陰性狀態的採用所述抗CD38抗體 (例如，艾薩妥昔單抗)、卡非佐米和地塞米松的治療的個體在診斷時被分類為ISS III期。在一些實施例中，實現MRD陰性狀態的採用所述抗CD38抗體 (例如，艾薩妥昔單抗)、卡非佐米和地塞米松的治療的個體具有選自以下的一種或多種細胞遺傳學異常：t(4;14) 和增加(1q21)。在一

些實施例中，實現MRD陰性狀態的採用所述抗CD38抗體(例如，艾薩妥昔單抗)、卡非佐米和地塞米松的治療的個體是經過嚴格預治療的，例如已接受過針對多發性骨髓瘤的 ≥ 3 個先前治療線。在一些實施例中，實現MRD陰性狀態的採用所述抗CD38抗體(例如，艾薩妥昔單抗)、卡非佐米和地塞米松的治療的個體在其最後方案(例如，針對多發性骨髓瘤的最後治療方案)中是來那度胺難治的。

【0078】 在用於本文所述用途的抗CD38抗體的任何方法的一些實施例中，所述個體小於65歲。在一些實施例中，所述個體在65歲與小於75歲之間。在一些實施例中，所述個體是75歲或更大。在一些實施例中，所述個體是女性(例如，有生育能力的育齡女性)。在一些實施例中，在所述個體為女性並且能夠懷孕的情況下，所述個體可以在採用所述抗CD38抗體的治療期間使用有效避孕方法並在最後劑量的所述抗CD38抗體之後持續五個月。

【0079】 在一些實施例中，所述個體已經進行過針對多發性骨髓瘤的一種先前療法(或先前治療線)。在一些實施例中，所述個體已經進行過針對多發性骨髓瘤的多於一種(例如，兩種、三種或多於三種)先前療法(或先前治療線)。在一些實施例中，所述個體已經進行過針對多發性骨髓瘤的多於一種但不多於三種的先前療法(或先前治療線)。在一些實施例中，所述個體已經進行過針對多發性骨髓瘤的多於三種的先前療法(或先前治療線)。在一些實施例中，所述個體根據多發性骨髓瘤的修訂的國際分期系統(R-ISS)是I期或II期。在一些實施例中，根據多發性骨髓瘤R-ISS的I期被定義為(a)血清 β -2微球蛋白水準小於3.5 mg/L，(b)血清白蛋白大於或等於3.5 g/dL，(c)通過間期螢光原位雜交

(iFISH) 檢測到的標準風險染色體/細胞遺傳學異常和 (d) 正常血清乳酸脫氫酶 (LDH) 水準。在一些實施例中，根據多發性骨髓瘤R-ISS的II期被定義為非R-ISS I期或III期。在一些實施例中，所述個體根據多發性骨髓瘤的修訂的國際分期系統 (R-ISS) 是III期。在一些實施例中，根據多發性骨髓瘤R-ISS的III期被定義為 (a) 大於約5.5 mg/L的血清 β -2微球蛋白水準，以及 (b) 通過間期螢光原位雜交 (iFISH) 檢測到的高風險細胞遺傳學異常或者 (c) 大於正常值上限的血清乳酸脫氫酶 (LDH) 水準。在一些實施例中，所述個體具有高風險細胞遺傳學異常 (CA)。在一些實施例中，所述高風險細胞遺傳學異常是del(17p)、t(4:14)和/或t(14;16)中的一種或多種。在一些實施例中，未根據R-ISS對所述個體進行分類。在一些實施例中，由於不確定的iFISH，未根據R-ISS對所述個體進行分類。

【0080】 在一些實施例中，所述個體具有選自del(17p)、t(4:14)和t(14:16)的一種或多種高風險細胞遺傳學異常。另外地或可替代地，在一些實施例中，所述個體具有del(1p)、增加(1q)，或del(1p)、增加(1q)兩者的細胞遺傳學異常。

【0081】 靜脈內投予抗CD38抗體

【0082】 在一些實施例中，將所述抗CD38抗體經由靜脈內輸注投予，其中每次輸注來自250 ml的體積 (例如，固定體積)。在一些實施例中，所述個體在經由從250 ml體積的靜脈內輸注投予所述抗CD38抗體期間或之後沒有經歷輸液反應 (IR)。在一些實施例中，所述個體在經由從250 ml體積的靜脈內輸注投予所述抗CD38抗體期間或之後僅經歷輕度IR。

【0083】 在一些實施例中，將所述抗CD38抗體 (例如，艾薩妥昔單抗) 在第一個28天周期中投予於所述個體。在一些實施例中，將所述抗CD38抗體 (例

如，艾薩妥昔單抗）在所述第一個28天周期的第1、8、15和22天的每一天從250 ml的體積以10 mg/kg的劑量投予於所述個體。在一些實施例中，將所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）在所述第一個28天周期的第1天經由靜脈內輸注以25 mL/h的輸注速率投予於所述個體，持續第一個小時，並且在所述第一個小時之後輸注速率每30分鐘增加25 mL/h，增至最大輸注速率150 mL/h，直到輸注了250 ml的所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）。在一些實施例中，將所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）在所述第一個28天周期的第1天經由靜脈內輸注以12.5 mL/h的輸注速率投予於所述個體，持續第一個30分鐘，其中在所述第一個30分鐘之後輸注速率每30分鐘增加25 mL/h，直到輸注了250 ml的所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）。在一些實施例中，在所述第一個28天周期的第1天所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）的輸注持續時間不多於以下中的任何一個：約2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.2、6.3、6.4或6.5小時，包括這些值之間的任何範圍。在一些實施例中，在所述第一個28天周期的第1天所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）的輸注持續時間在約3.3小時與約6.1小時之間，包括該範圍內的任何值。在一些實施例中，在所述第一個28天周期的第1天所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）的輸注持續時間在約3.2與5.5小時之間，如在約3.36與約5.32小時之間。在一些實施例中，在所述第一個28天周期的第1天所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）的輸注持續時間在約3.8與4.2小時之間，如約3.94小時。在一些實施例中，輸注的持續時間包

括在所述輸注完成之前的暫時中斷。

【0084】 在一些實施例中，將所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）在所述第一個28天周期的第8天經由靜脈內輸注以50 mL/h的輸注速率投予於所述個體，持續第一個30分鐘，以100 mL/h持續第二個30分鐘，以200 mL/h持續第三個30分鐘以及在第三個30分鐘之後以300 mL/h持續直到輸注了250 ml的所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）。在一些實施例中，將所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）在所述第一個28天周期的第8天經由靜脈內輸注以25 mL/h的輸注速率投予於所述個體，持續第一個30分鐘，並且在所述第一個30分鐘之後輸注速率每30分鐘增加50 mL/h，直到輸注了250 ml的所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）。在一些實施例中，在所述第一個28天周期的第1天所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）的輸注持續時間不多於以下中的任何一個：約0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9或4.0小時，包括這些值之間的任何範圍。在一些實施例中，在所述第一個28天周期的第8天所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）的輸注持續時間在約1.5小時與約3.5小時之間，包括該範圍內的任何值。在一些實施例中，在所述第一個28天周期的第8天所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）的輸注持續時間在約1.4與2.7小時之間，如在約1.52與約2.6小時之間。在一些實施例中，在所述第一個28天周期的第8天所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）的輸注持續時間在約1.5與2.0小時之間，如約1.88小時。在一些實施例中，所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）的輸注持續時間包括在所述輸注完成之前的暫時中斷。

【0085】 在一些實施例中，將所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）在所述第一個28天周期的第15天經由靜脈內輸注以200 ml/h的輸注速率投予於所述個體，直到輸注了250 ml的所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）。在一些實施例中，將所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）在所述第一個28天周期的第15天經由靜脈內輸注以100 ml/h的輸注速率投予於所述個體，持續第一個30分鐘，並且在所述第一個30分鐘之後輸注速率每30分鐘增加50 mL/h，直到輸注了250 ml的所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）。在一些實施例中，在所述第一個28天周期的第15天所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）的輸注持續時間不多於以下中的任何一個：約0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9或4.0小時，包括這些值之間的任何範圍。在一些實施例中，在所述第一個28天周期的第1天所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）的輸注持續時間在約1.2小時與約3.4小時之間，包括該範圍內的任何值。在一些實施例中，在所述第一個28天周期的第15天所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）的輸注持續時間在約1與2小時之間，如在約1.03與約1.87小時之間。在一些實施例中，在所述第一個28天周期的第15天的輸注持續時間在約1與1.5小時之間，如約1.27小時。在一些實施例中，所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）的輸注持續時間包括在所述輸注完成之前的暫時中斷。

【0086】 在一些實施例中，將所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）在所述第一個28天周期的第22天經由靜脈內輸注以200 ml/h的輸注速率投予於所

述個體，直到輸注了250 ml的所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）。在一些實施例中，將所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）在所述第一個28天周期的第22天經由靜脈內輸注以100 ml/h的輸注速率投予於所述個體，持續第一個30分鐘，並且其中在所述第一個30分鐘之後輸注速率每30分鐘增加50 mL/h，直到輸注了250 ml的所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）。在一些實施例中，在所述第一個28天周期的第22天所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）的輸注持續時間不多於以下中的任何一個：約0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9或4.0小時，包括這些值之間的任何範圍。在一些實施例中，在所述第一個28天周期的第22天所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）的輸注持續時間在約1.1小時與約2小時之間，包括該範圍內的任何值。在一些實施例中，在所述第一個28天周期的第22天所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）的輸注持續時間在約1與2小時之間，如在約1.18與約1.52小時之間。在一些實施例中，在所述第一個28天周期的第22天所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）的輸注持續時間在約1與1.5小時之間，如約1.27小時。在一些實施例中，所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）的輸注持續時間包括在所述輸注完成之前的暫時中斷。

【0087】 在一些實施例中，將所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）進一步在一個或多個隨後的28天周期中（例如，在所述第一個28天周期之後）在每個隨後的28天周期的第1和15天的每一天以10 mg/kg的劑量從250 ml的體積投予。在一些實施例中，將所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）在每個隨後

的28天周期(例如,在所述第一個28天周期之後)的第1天經由靜脈內輸注以200 ml/h的輸注速率投予於所述個體,直到輸注了250 ml的所述抗CD38抗體(例如,艾薩妥昔單抗)。在一些實施例中,將所述抗CD38抗體(例如,艾薩妥昔單抗)在每個隨後的28天周期(例如,在所述第一個28天周期之後)的第1天經由靜脈內輸注以100 ml/h的輸注速率投予於所述個體,持續第一個30分鐘,並且其中在所述第一個30分鐘之後輸注速率每30分鐘增加50 mL/h,直到輸注了250 ml的所述抗CD38抗體(例如,艾薩妥昔單抗)。在一些實施例中,在每個隨後的28天周期(例如,在所述第一個28天周期之後)的第1天所述抗CD38抗體(例如,艾薩妥昔單抗)的輸注持續時間不多於以下中的任何一個:約0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9或4.0小時,包括這些值之間的任何範圍。在一些實施例中,在每個隨後的28天周期(例如在所述第一個28天周期之後)的第1天所述抗CD38抗體(例如,艾薩妥昔單抗)的輸注持續時間在約1.1小時與約1.6小時之間,包括該範圍內的任何值。在一些實施例中,在每個隨後的28天周期(例如在所述第一個28天周期之後)的第1天所述抗CD38抗體(例如,艾薩妥昔單抗)的輸注持續時間在約1與2小時之間,如在約1.19與約1.41小時之間。在一些實施例中,在每個隨後的28天周期(例如在所述第一個28天周期之後)的第1天所述抗CD38抗體(例如,艾薩妥昔單抗)的輸注持續時間在約1與1.5小時之間,如約1.27小時。在一些實施例中,所述抗CD38抗體(例如,艾薩妥昔單抗)的輸注持續時間包括在所述輸注完成之前的暫時中斷。在一些實施例中,將所述抗CD38抗體(例如,艾薩妥昔單抗)

在每個隨後的28天周期（例如，在所述第一個28天周期之後）的第15天經由靜脈內輸注以200 ml/h的輸注速率投予於所述個體，直到輸注了250 ml的所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）。在一些實施例中，將所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）在每個隨後的28天周期（例如，在所述第一個28天周期之後）的第15天經由靜脈內輸注以100 ml/h的輸注速率投予於所述個體，持續第一個30分鐘，並且其中在所述第一個30分鐘之後輸注速率每30分鐘增加50 mL/h，直到輸注了250 ml的所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）。在一些實施例中，在每個隨後的28天周期（例如，在所述第一個28天周期之後）的第15天所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）的輸注持續時間不多於以下中的任何一個：約0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9或4.0小時，包括這些值之間的任何範圍。在一些實施例中，在每個隨後的28天周期（例如在所述第一個28天周期之後）的第1天所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）的輸注持續時間在約1.2小時與約1.6小時之間，包括該範圍內的任何值。在一些實施例中，在每個隨後的28天周期（例如在所述第一個28天周期之後）的第1天所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）的輸注持續時間在約1與2小時之間，如在約1.2與約1.46小時之間。在一些實施例中，在每個隨後的28天周期（例如在所述第一個28天周期之後）的第1天所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）的輸注持續時間在約1與1.5小時之間，如約1.27小時。在一些實施例中，所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）的輸注持續時間包括在所述輸注完成之前的暫時中斷。

【0088】 在一些實施例中，所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）在所述第一個28天周期的第15天時或之後（例如，包括所述第一個28天周期的第22天和每個隨後的28天周期的第1天和第15天）的每次輸注的持續時間不多於以下中的任何一個：約0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9或4.0小時，包括這些值之間的任何範圍。在一些實施例中，所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）在所述第一個28天周期的第15天時或之後（例如，包括所述第一個28天周期的第22天和每個隨後的28天周期的第1天和第15天）的每次輸注的持續時間在約0.7與約3.4小時之間，包括該範圍內的任何值。在一些實施例中，所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）在所述第一個28天周期的第15天時或之後（例如，包括所述第一個28天周期的第22天和每個隨後的28天周期的第1天和第15天）的每次輸注的持續時間在約1與約2小時之間，如在約1.13與約1.53小時之間。在一些實施例中，在每個隨後的28天周期（例如在所述第一個28天周期之後）的第1天所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）的輸注持續時間在約1與1.5小時之間，如約1.25小時。

【0089】 在一些實施例中，所述個體在從250 ml體積以10 mg/kg的劑量投予所述抗CD38抗體（如艾薩妥昔單抗）期間或之後未經歷輸液反應（IR）。在一些實施例中，從250 ml體積以10 mg/kg的劑量投予所述抗CD38抗體（例如，經由靜脈內輸注）未導致所述個體在投予期間或之後經歷IR。IR是指一種特徵在於對抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）的靜脈內輸注的不良反應的障礙。在所述輸注期間或所述輸注的24小時（如從所述輸注開始時的24小時）內可能

發生IR。IR的體征或症狀包括以下中的一種或多種：感覺異常、胸痛、咳嗽、鼻塞、打噴嚏、喉部刺激、瘙癢、暈厥、潮紅、發冷、發熱、蕁麻疹、血管性水腫、皮疹、皮膚反應、發癢、斑狀丘疹、心動過速、低血壓、呼吸困難、噁心、嘔吐、頭痛、背痛、胸部不適或非心源性胸痛、腹痛、腹部絞痛、支氣管痙攣、喉痙攣、喘息、呼吸道充血、出汗過多和紅斑。(更多詳情參見例如，Doessegger等人(2015) *Clin & Trans Immunol.* 4(7): e39。)因此，在一些實施例中，所述個體未經歷這些體征或症狀中的任何一種或多種。

【0090】 在一些實施例中，所述個體未接受(例如，不需要)前驅用藥，即在輸注所述抗CD38抗體(例如，艾薩妥昔單抗)之前出於預防或最小化IR的目的而投予的藥物。在一些實施例中，所述個體在輸注所述抗CD38抗體(例如，艾薩妥昔單抗)之後未接受(例如，不需要)用於預防或最小化IR的藥物(例如，預防性藥物)。在一些實施例中，所述個體在從250 ml體積以10 mg/kg的劑量投予(例如，靜脈內輸注)所述抗CD38抗體(如艾薩妥昔單抗)之後未經歷延遲的輸液反應。在一些實施例中，所述個體在從250 ml體積以10 mg/kg的劑量投予(例如，靜脈內輸注)所述抗CD38抗體(如艾薩妥昔單抗)之後約0.5、1.0、1.5、2.0、2.5或3.0小時中的任何一個時間內未經歷延遲的輸液反應。在一些實施例中，所述個體未接受(例如，不需要)事後用藥(post-medication)，即在從250 ml體積以10 mg/kg的劑量輸注所述抗CD38抗體(例如，艾薩妥昔單抗)之後出於預防或最小化IR的目的而投予的藥物。在一些實施例中，所述個體在從250 ml體積以10 mg/kg的劑量輸注所述抗CD38抗體(例如，艾薩妥昔單抗)之後約0.5、1.0、1.5、2.0、2.5或3小時中的至少約任何一個時間內未接受(例如，

不需要) 例如出於預防或最小化IR的目的的事後用藥。在一些實施例中, 所述個體在從250 ml體積以10 mg/kg的劑量輸注所述抗CD38抗體(如艾薩妥昔單抗)之前未接受以下中任何一種或多種的出於預防或最小化IR的目的的前驅用藥或事後用藥: 鎮痛藥(例如, 醋胺酚或對乙醯胺基酚)、H2拮抗劑或抗酸藥(如雷尼替丁、西咪替丁、奧美拉唑或埃索美拉唑)、抗炎劑(如皮質類固醇或非類固醇抗炎藥)和/或抗組胺藥(如苯海拉明、西替利嗪、普魯米近、右氯苯那敏)。

【0091】 在一些實施例中, 所述個體在投予所述抗CD38抗體(如艾薩妥昔單抗)之後經歷輕度IR。在一些實施方式中, 所述輕度IR不超過如在美國國立癌症研究院不良事件的通用術語標準第4.03版(NCI-CTCAE v. 4.03)中所定義的1級或2級IR。NCI-CTCAE v.4.03可在[evs\(dot\)nci\(dot\)nih\(dot\)gov/ftp1/CTCAE/About\(dot\)html](http://evs(dot)nci(dot)nih(dot)gov/ftp1/CTCAE/About(dot)html)上公開獲得。在一些實施例中, 在如下情況下IR為1級IR: 所述個體經歷輕度的短暫反應(例如, 本文所述的一種或多種體征/症狀, 如在開始輸注的24小時內), 其中沒有指示輸注中斷和/或其中沒有指示干預。在一些實施例中, 在如下情況下IR為2級IR: 所述個體經歷反應(例如, 本文所述的一種或多種體征/症狀, 如在開始輸注的24小時內), 其中輸注被中斷和/或其中指示干預, 並且其中所述個體如在針對IR的處理的2、4、6、8、10、12、14、16、18、20或14小時中的約任何一個時間內對處理(即, 對IR的一種或多種體征或症狀的處理)迅速反應。在一些實施例中, 對IR的處理包括以下中的一種或多種: 短期中斷輸注、投予氧氣、投予支氣管擴張劑、投予皮質類固醇、投予組胺阻斷劑以及以較慢的速率重新開始輸注。

【0092】 在一些實施例中，所述個體在從250 ml固定體積第一次靜脈內輸注10 mg/kg的所述抗CD38抗體（如艾薩妥昔單抗）期間或之後（例如在所述第一個28天周期的第1天輸注期間）經歷輕度IR（例如，1級或2級IR）。在一些實施例中，所述個體在從250 ml固定體積第二次或隨後輸注所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）期間未經歷IR（或沒有進一步IR）。例如，在一些實施例中，所述個體在所述第一個28天周期的第8、15和22天的任何一天和在任何隨後的28天周期的第1和15天的任何一天從250 ml固定體積輸注10 mg/kg的所述抗CD38抗體（如艾薩妥昔單抗）期間未經歷IR（或沒有進一步IR）。

【0093】 在一些實施例中，所述個體在例如根據本文所述的方法從250 ml體積輸注抗CD38抗體之後未經歷中度或嚴重IR。在一些實施方式中，所述個體未經歷如在美國國立癌症研究院不良事件的通用術語標準第4.03版（NCI-CTCAE v. 4.03）中所定義的3、4、或5級IR。在一些實施例中，在如下情況下IR為3級IR：所述個體經歷延長的IR體征/症狀（如本文所述）並且對針對IR的藥物和/或輸注中斷沒有快速反應。在一些實施例中，在如下情況下IR為3級IR：所述個體在初始改善之後經歷IR的體征/症狀（如本文所述）的復發。在一些實施例中，在如下情況下IR為3級IR：所述個體需要針對IR的體征/症狀（如本文所述）住院治療。在一些實施例中，在如下情況下IR為4級IR：所述體征/症狀（如本文所述）危及生命和/或需要緊急干預。在一些實施例中，在如下情況下IR為5級IR：IR的體征/症狀導致死亡。

【0094】 在一些實施例中，在治療期間，例如無論所述個體是否經歷IR，從250 ml體積投予的抗CD38抗體（如艾薩妥昔單抗）的劑量沒有降低。

【0095】 製品或套組

【0096】 在本發明的另一個實施例中，提供了一種包含抗CD38抗體（如艾薩妥昔單抗）的製品或套組。在一些實施例中，所述製品或套組進一步包含卡非佐米和/或地塞米松。在一些實施例中，所述製品或套組進一步包含包裝插頁，所述包裝插頁包含用於使用所述抗CD38抗體（例如，艾薩妥昔單抗）與卡非佐米和地塞米松的組合在已接受過針對多發性骨髓瘤的1至3種先前療法（或先前治療線）的個體中治療多發性骨髓瘤（例如，難治性多發性骨髓瘤或復發性難治性多發性骨髓瘤）或延遲其進展的說明書。在一些實施例中，所述套組包含艾薩妥昔單抗、卡非佐米和地塞米松。

【0097】 說明書被視為足以使得熟習此項技術者能夠實施本發明。除了本文所示和所述的那些修改之外，本發明的各種修改對於熟習此項技術者而言從上文的描述將變得清楚並且落入申請專利範圍的範圍內。本文引用的所有公開、專利和專利申請出於所有目的據此通過引用以其整體併入本文。

【0098】 實例

【0099】 通過參考下述實例，會更加全面地理解本公開文本。然而，它們不應被解讀為限制本發明的範圍。應當理解，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將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申請專利範圍的範圍內。

【0100】 實例1A：在患有難治性或復發性難治性多發性骨髓瘤的患者中比較艾薩妥昔單抗（**SAR650984**）與卡非佐米和低劑量地塞米松的組合相比於卡非佐米和低劑量地塞米松的III期隨機化、開放標籤、多中心研究

【0101】本實例描述了一項III期、多中心、跨國、隨機化、開放標籤、平行小組、2組研究，其評估每周兩次艾薩妥昔單抗與卡非佐米和地塞米松的組合（“IKd”組）相比於卡非佐米和地塞米松（“Kd”組）在先前用1至3種先前治療線治療的復發性和/或難治性多發性骨髓瘤患者中的臨床益處。

【0102】*I. 研究目標*

【0103】*A. 主要目標*

【0104】本研究的主要目標（即主要終點）是證明與卡非佐米和地塞米松（Kd）相比，使用IMWG標準在用1至3種治療線治療的復發性和/或難治性MM患者中艾薩妥昔單抗與卡非佐米和地塞米松的組合（IKd）在延長PFS方面的益處。

【0105】無進展存活期定義為從隨機化的日期起到第一次記錄疾病進展的日期或因任何原因而死亡的日期的時間，以先發生者為準。反應和進展是根據IMWG標準（參見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）來確定的。基於2次連續評估，確認了基於副蛋白的進展。

【0106】在篩查（針對合格性）時、第1周期第1天在投予研究治療之前（反應評估的基線）、在治療直至進展的期間每個周期的第1天、在治療結束（EOT）時、以及對於在沒有PD的情況下中止研究治療的患者，在隨訪直到PD的每個月，執行以下疾病評估程序（甚至是在沒有PD的情況下將開始進一步抗骨髓瘤療法的患者也是如此）：

- M蛋白定量 (血清和24小時尿、蛋白質免疫電泳和免疫固定) 。在第1周第1天后，在檢測不到M蛋白 (血清和尿) 的情況下，進行免疫固定。
- 血清游離輕鏈定量。
- 量化免疫球蛋白。
- 在基線時 (骨髓疾病受累、FISH和MRD) 以及隨後在VGPR或更好的反應的情況下骨髓穿刺 (或如臨床上指示的活檢) 。
- 骨病評估：
 - 在基線時、隨後每年一次以及在研究期間臨床上有指示的任何時候進行骨骼檢查或小劑量全身電腦斷層攝影術 (CT) 掃描。
- 髓外疾病 (漿細胞瘤) 評估 (包括骨漿細胞瘤) ：
 - 如果在基線時已知髓外疾病，則在基線時進行CT掃描或磁共振成像 (MRI) ，每12周 (\pm 1周) 重複一次直到PD (甚至對於在沒有PD的情況下將開始進一步抗骨髓瘤療法的患者也是如此) 以及在臨床上指示時進行CT掃描或磁共振成像。
 - 如果在基線時懷疑是髓外疾病 (漿細胞瘤) ，則在基線時進行CT掃描或MRI，並且在確認漿細胞瘤的情況下，每12周 (\pm 1周) 重複一次CT掃描或MRI直到PD (甚至對於在沒有PD的情況下將開始進一步抗骨髓瘤療法的患者也是如此) ，以及在臨床上指示時進行CT掃描或MRI。
 - 在研究治療期間的任何時候、在懷疑現有漿細胞瘤的進展的情

況下、或在沒有先前對於髓外疾病的陽性圖像的患者中在臨床上指示時。

【0107】對於骨病變評估和髓外疾病，在整個研究中對每個單獨患者使用相同的檢查模式（骨骼檢查或低劑量全身CT掃描；CT掃描或MRI）。

【0108】對於具有可測量的血清和/或尿M蛋白的患者，疾病進展（IMWG標準）定義為以下中的任何一種（2次連續評估中的生物學標準）：

- 血清M組分從最低點增加 $\geq 25\%$ （絕對增加必須 ≥ 0.5 g/dL）；如果起始M組分 ≥ 5 g/dL，則在2次連續評估中血清M組分增加 ≥ 1 g/dL足以確定復發；和/或
- 尿M組分從最低點增加 $\geq 25\%$ （絕對增加必須 ≥ 200 mg/24 h）；和/或
- > 1 個病變的情況下明確發展新骨病變或軟組織髓外疾病或者現有軟組織髓外疾病病變的垂直直徑之和從最低點增加 $\geq 50\%$ ，或者在短軸上 > 1 cm的先前軟組織髓外疾病病變的最長直徑增加 $\geq 50\%$ 。

【0109】如果獨立審查委員會認為報告的臨床資料支援臨床進展，則PFS的主要分析中將臨床惡化視為進展。在血鈣過多的情況下，進行全面的疾病評估以鑒定骨髓瘤進展的任何可測量參數（例如血清和尿M蛋白、溶骨性病變評估和漿細胞瘤評估），並應排除血鈣過多的潛在替代原因。僅FLC進展不能診斷為進展。方案中允許患有僅FLC可測量疾病的患者。如果血清和尿M蛋白均低於第1周期第1天得到的關於功效實驗室的合格性水準，則根據以下表A和表B中的標準評估進展和總反應。

【0110】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)	<ul style="list-style-type: none"> 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 BMA中漿細胞 < 5%。 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： <ul style="list-style-type: none"> 正常FLC比率(0.26至1.65)和 通過免疫組織化學確定在BM中不存在克隆細胞(在計數 ≥ 100個漿細胞之後，對於κ和λ患者κ/λ比率分別為 $\leq 4:1$或 $\geq 1:2$)。 需要實驗室參數的兩次連續評估。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)	<ul style="list-style-type: none"> 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 $\geq 90\%$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降低 $\geq 90\%$。 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)	<ul style="list-style-type: none"> 血清M蛋白降低 $\geq 50\%$並且24小時尿M蛋白降低 $\geq 90\%$或降低至 < 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(最大垂直直徑積之和)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 $\leq 49\%$ ，並且24 h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)	<ul style="list-style-type: none"> 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)	<p>以下標準中的任何一個或多個：</p> <p>以下標準中的任一個從最低確認值增加 $\geq 25\%$：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 血清M蛋白(絕對增加必須 ≥ 0.5 g/dL)。 • 如果最低M組分為 ≥ 5 g/dL，則血清M蛋白增加 ≥ 1 g/dL。 • 尿M組分(絕對增加必須 ≥ 200 mg/24 h)。 <p>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 $\geq 50\%$。</p> <p>需要連續兩次評估關於M蛋白的PD。</p>
--------------	--

【0111】 表B：IMWG微小殘留病標準 (要求表A中定義的CR)

反應	IMWG標準
持續MRD陰性	骨髓MRD陰性(NGF或NGS或兩者)以及通過如下定義的成像，間隔最少1年進行確認。隨後的評價可以用於進一步指定陰性的持續時間(例如5年時MRD陰性)
流式MRD陰性	依據在多發性骨髓瘤中針對MRD檢測使用EuroFlow標準操作程序(或驗證的等效方法)來對BMA進行的NGF，不存在表型異常的克隆漿細胞，其中最小靈敏度為 10^5 個有核細胞中的1個或更高
測序MRD-陰性	依據對BMA進行的NGS，不存在克隆漿細胞，其中克隆的存在定義為在使用LymphoSIGHT平臺(或驗證的等效方法)對BMA進行DNA測序後獲得的少於兩個相同測序讀段，其中最小靈敏度為 10^5 個有核細胞中的1個或更高
成像陽性 MRD-陰性	由NGF或NGS定義的MRD陰性加上在基線時或先前PET/CT上發現的示蹤劑攝取增加的每個區域消失或減少至小於縱隔血池SUV或減少至小於周圍正常組織的值

表A和表B的縮寫：CR = 完全反應、FLC = 游離輕鏈、IMWG = 國際骨髓瘤工作組、M = 單株、MRD = 微小殘留病、NGF = 下一代流式細胞術、NGS = 下一代測序、PD = 疾病進展、PET = 正電子發射斷層攝影術、MR = 微小反應、PR = 部分反應、sCR = 嚴格的完全反應、SD = 疾病穩定、SPD = 所測病變的最大垂直直徑積之和、SUV = 最大標準化攝取值、VGPR = 很好的部分反應。

【0112】 B. 關鍵次要功效終點

【0113】 關鍵次要功效終點是：

- **ORR**：評估每位患者的最佳總反應以確定**ORR**，其定義為具有如使用**IMWG**反應標準（參見表A）評估的嚴格的完全反應（**sCR**）、**CR**、**VGPR**和**PR**作為最佳總反應的患者的比例。根據研究者的決定進行骨髓活檢以用於**sCR**評估。
- **VGPR**或更好的反應的比率：定義為具有**sCR**、**CR**和**VGPR**的患者的比例。
- **VGPR**或更好的反應且**MRD**陰性的比率：定義為在研究治療的第一劑量後的任何時候通過測序評估的**MRD**呈陰性的患者的比例。通過下一代測序在來自實現**VGPR**或更好的反應的患者的骨髓（**BM**）樣品中評估微小殘留病，從而確定分子水準上的反應深度。對於陰性的閾值為至少 10^{-5} 。在篩查時和在確認為**VGPR**或更好的反應時收集骨髓抽吸物（**BMA**）。如果患者表現為**VGPR**或更好的反應但被確定為**MRD**陽性，則在3個月（3個周期）後收集另一個**BM**樣品以鑒定最近的陰性。如果患者保持**MRD**陽性且仍在接受治療，則在另外3個月後收集第三個樣品。除非患者在**VGPR**期間進行的第三個**BM**樣品呈**MRD**陽性後實現**CR**，否則不會獲得多於3個治療期的骨髓樣品。在這種情況下，收集了不多於3個另外的**BM**樣品。因此，患者最多進行6個**BMA**（每種反應類別不多於3個）。然而，由於**BMA**是侵入性操作，因此給出以下指導，目的是盡可能限制**BMA**的數量。
 - 對於沒有先前**VGPR**記錄的具有**CR**的患者：在確認**CR**時（即在顯示**CR**的第二個時間點）收集第一骨髓用於**MRD**評估。如果患

者被確定為MRD陽性，則在3個月(3個周期)後收集另一個BM樣品以鑒定最近的陰性。如果患者保持MRD陽性且仍在接受治療則在另外3個月後收集第三個樣品。

- 對於具有VGPR的患者：當在第二個時間點或基於M蛋白減少的動力學按照研究者的判斷在稍晚的時間點和/或在達到穩定期(穩定被定義為12周內變化小於20%)的情況下收集第一骨髓。如果對於第一個BMA的MRD呈陽性，則在3個月後(3個周期)收集第二個BMA以鑒定最近的陰性。對於在患者處於VGPR時得到的第二個BMA仍然呈MRD陽性的情況下，可以推遲進行第三個BMA的時間，直到實現CR。在患者變為CR且患者對於在VGPR期間進行的最後一個BMA呈MRD陽性的情況下，在確認CR時將進行BMA以用於MRD評估。在CR期間進行第一個BMA之後，並且在患者對於該BMA呈MRD陽性的情況下，可以與患者討論方案中計畫的另外BMA。

- **CR率**：定義為具有sCR和CR的患者的比例。當可使用抗體捕獲干擾測定時，具有已證明的艾薩妥昔單抗干擾的患者將被考慮在與無干擾情況下獲得的M蛋白評估相對應的BOR類別中。
- **OS**：定義為從隨機化日期到因任何原因死亡的時間。

【0114】 C. 其他次要功效終點

【0115】 其他次要功效終點如下進行評價：

- 反應持續時間 (**DOR**)：定義為從對於實現PR或更好的反應的患者

首次經IRC確定的反應的日期到首次記錄的疾病進展 (PD) 或死亡的日期 (以先發生者為準) 的時間。

- 到進展的時間(**TTP**): 定義為從隨機化到首次記錄PD的日期的時間。
- **PFS2** : 定義為從隨機化日期到開始進一步抗骨髓瘤治療後首次記錄PD或因任何原因死亡的日期 (以先發生者為準) 的時間。
- 到首次反應的時間: 定義為從隨機化到隨後確認的首次反應 (PR或更好的反應) 的日期的時間。
- 到最佳反應的時間: 定義為從隨機化到首次出現最佳總反應 (PR或更好的反應) 的日期的時間。

【0116】 *D. 安全性終點*

【0117】 通過所述研究評估了關於以下項的安全性並進行了報告：治療期間不良事件 (TEAE) 、不良事件 (AE) 、嚴重不良事件 (SAE) 、輸注相關反應 (IAR) 、東部合作腫瘤小組體能狀態 (ECOG PS , 參見Oken等人 Toxicity and Response Criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5:649-55) 、實驗室參數、生命體征和身體檢查的檢查結果。

【0118】 在整個研究過程中收集不良事件資料。治療期間AE定義為在治療期過程中發展、惡化或變得嚴重的AE。治療期定義為從研究治療的第一個劑量直至研究治療的最後一個劑量後30天之間的時間。不良事件和實驗室參數將使用 NCI-CTCAE v4.03 進行分級 (參見例如 , [https://www\(dot\)eortc\(dot\)be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf](https://www(dot)eortc(dot)be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)) 。

【0119】 *E. 患者報告結局*

【0120】 患者報告結局衡量指標包括歐洲癌症研究與治療組織 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer · EORTC) 具有30個問題的生活品質問卷調查 (Quality of Life Questionnaire with 30 questions · QLQ C30) 、具有20個專案的EORTC骨髓瘤模組 (QLQ-MY20) 和具有5個維度且每個維度具有5個水準的歐洲生活品質組衡量指標 (EQ-5D-5L) 。 (參見例如 , [https://qol\(dot\)eortc\(dot\)org/questionnaires/](https://qol(dot)eortc(dot)org/questionnaires/) and [https://euroqol\(dot\)org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/](https://euroqol(dot)org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/)) 。

【0121】 所有3個問卷都被設計為用於自我完成。所有患者報告結局均由患者在現場完成。為了最大程度地減少偏差，患者在臨床醫生評估並討論其臨床狀況、治療計畫、不良事件以及可能影響患者在回答問題前的感知和感覺的任何其他相關主題之前填寫ePRO。

【0122】 *F. 藥動學*

【0123】 對IKd組中的所有患者均進行了針對艾薩妥昔單抗的藥動學(PK) 評價。使用稀疏採樣策略從所有接受艾薩妥昔單抗治療的患者採集血液樣品直至第10周期，以使用群體PK方法評估艾薩妥昔單抗的PK曲線。在來自IKd組的大約12名患者的亞組中，在第1周期第15天的所選擇的時間點收集血液樣品以用於卡非佐米PK評價。測量的PK參數包括但不限於以下表C中列出的那些。

【0124】 表C. 示例性藥動學參數

參數	定義
C_{eoi}	IV輸注結束時觀測到的濃度
C_{max}	第一次輸注後觀測到的最大濃度
t_{max}	達到 C_{max} 的時間

參數	定義
$C_{\text{最後}}$	高於定量下限的所觀測到的最後的濃度
$t_{\text{最後}}$	$C_{\text{最後}}$ 的時間
$C_{\text{穀}}$	在重複給藥期間即將投予治療前所觀測到的血漿濃度
$AUC_{\text{最後}}$	使用梯形法計算的從時間0到 $t_{\text{最後}}$ 的血漿濃度與時間的關係曲線下的面積
AUC	根據以下方程將血漿濃度與時間的關係曲線下的面積外推至無窮大： $AUC = AUC_{\text{最後}} + C_{\text{最後}}/\lambda_z$

【0125】 **F. 免疫原性**

【0126】 從第1周期到第10周期，僅在第1天投予艾薩妥昔單抗之前，評估對於IKd患者的針對艾薩妥昔單抗的人抗藥物抗體（ADA）。

【0127】 **G. 探索性終點**

【0128】 在第1個周期的第1天收集血液樣品。提取白細胞DNA並分析免疫遺傳決定因素（如Fcγ受體多態性），並將其與臨床反應的參數相關聯。

【0129】 僅在IKd組中，在所有時間點都採集了另外的血液樣品，以評價艾薩妥昔單抗在直至第30周期的M蛋白評估中的潛在干擾。在第30周期後僅對於在該周期時達到至少VGPR的患者收集這種樣品，並持續直到疾病進展。在艾薩妥昔單抗在進展前停止的情況下，收集樣品干擾測定直到3個月或PD，以先發生者為準。在第1周期第1天后，在所有患者中M蛋白為0 g/dL的情況下分析免疫固定樣品。另外，為了鑒定具有潛在艾薩妥昔單抗干擾的患者，還在血清M蛋白 \leq 0.2 g/dL的患者中分析了免疫固定樣品。

【0130】 除了基線時通過螢光原位雜交（FISH）評估的3種細胞遺傳學異常（del(17p)、t(4:14) 和t(14:16)）以確定作為分層因素的R-ISS分期以外，還評估了其他細胞遺傳學異常（如但不限於del(1p) 和增加(1q) 缺失）並將其與臨床

反應的參數相關聯。

【0131】 選擇上文所述的每種評估用於本研究，並且所述評估被認為是完善的並且在血液腫瘤學情境下是相關的。

【0132】 *II. 研究設計*

【0133】 在確認合格性標準（其在下文中進一步詳細描述）之後，使用交互反應技術（IRT）系統以3：2比率（實驗組：對照組）將患者隨機分配至以下表D所示的兩個組之一。預期的患者總數為300（IKd組中180名患者，並且Kd組中120名患者）。研究設計的示意圖也在圖1中提供。

【0134】 表D：研究治療組

治療組	第1周期 (28天周期)	周期 ≥ 2 (28天周期)
IKd(實驗) 艾薩妥昔單抗 + 卡非佐米 + 地塞 米松	<u>艾薩妥昔單抗</u> ：在第1、8、15和22天10 mg/kg <u>卡非佐米</u> ：在第1-2天20 mg/m ² ，然後在第8-9天和第15-16天56 mg/m ² <u>地塞米松</u> ：在第1-2、8-9、15-16和22-23天20 mg	<u>艾薩妥昔單抗</u> ：在第1和15天10 mg/kg <u>卡非佐米</u> ：在第1-2、8-9和15-16天56 mg/m ² <u>地塞米松</u> ：在第1-2、8-9、15-16和22-23天20 mg
Kd (對照) 卡非佐米 + 地塞 米松	<u>卡非佐米</u> ：在第1-2天20 mg/m ² ，然後在第8-9天和第15-16天56 mg/m ² <u>地塞米松</u> ：在第1-2、8-9、15-16和22-23天20 mg	<u>卡非佐米</u> ：在第1-2、8-9和15-16天56 mg/m ² <u>地塞米松</u> ：在第1、8、15和22天40 mg

【0135】 依據先前治療線的數量（1相比於多於1）和R-ISS分期（I或II相比于III相比於未分類）對隨機化進行分層。參見Palumbo A, 等人 Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015;33(26):3863-9。對患者進行治療，直到疾病進展、不可接受的不良事件（例如，不可接受的毒性）或患者的意願。

以先發生的為準。

【0136】 A. 每名患者的研究參與持續時間

【0137】 在本研究中考慮了每名患者從簽署知情同意書直到死亡、同意退出或總存活期分析截止日期（以先發生者為準）。

【0138】 本研究的患者的持續時間包括長達3周的篩選時間段。每個治療周期的持續時間是28天。患者繼續研究治療直到疾病進展、不可接受的AE、患者的意願或任何其他原因。報告簽署知情同意書後出現的所有AE，直至在最後一次投予研究治療後30天。

【0139】 在終止研究治療後，患者在研究治療的對於治療結束而言的最後一個劑量之後30天或在開始進一步抗骨髓瘤療法之前（以先發生者為準）、治療結束（EOT）評估時以及在研究治療的對於HRQL問卷而言的最後一個劑量之後90天返回研究地點。

【0140】 相關的AE和所有SAE（無論與研究治療中斷時正在進行的研究治療的關係如何）都在隨訪期內進行跟蹤直到消退或穩定。在隨訪期內，收集與研究治療和任何第二原發性惡性腫瘤相關的所有（嚴重或不嚴重的）新AE，並進行隨訪直到消退或穩定。

【0141】 因疾病穩定（PD）而中止研究治療的患者在首次FU訪視時（最後一次研究治療後90天）進行HRQL，針對進一步抗骨髓瘤療法、第二原發性惡性腫瘤、PFS2、以及存活期每3個月（12周）隨訪一次，直到死亡或最終PFS分析截止日期（以先發生者為準）。在PD記錄之前中止研究治療的患者每4周隨訪一次，直到疾病進展（甚至對於在沒有PD的情況下開始進一步抗骨髓瘤療法的

患者也是如此)，最後一次研究治療後90天進行HRQL，然後在確認疾病進展之後，針對進一步抗骨髓瘤療法、第二原發性惡性腫瘤、PFS2和存活期每3個月(12周) 隨訪一次，直到死亡或最終PFS分析截止日期 (以先發生者為準) -。

【0142】 對於在最終PFS分析截止日期時所有活著的患者，在最終PFS分析截止日期之後大約一年收集存活狀態，此後每年收集存活狀態直至最終PFS分析截止日期後3年。

【0143】 在最終PFS分析截止日期或OS分析截止日期時仍在接受治療並從研究治療中受益的患者繼續研究治療，直到疾病進展、不可接受的AE、患者對於中止進一步研究治療的意願或任何其他原因。對於在截止日期之後投予的周期，繼續收集在該截止日期時所有正在進行的SAE (相關或不相關) 和所有正在進行的相關不嚴重AE、所有新相關AE (嚴重或不嚴重的)、IP投予和EOT的原因。如果患者在最終PFS分析截止日期時接受了不足10個周期，則停止抗藥物抗體 (ADA) /PK樣品。在最後一個ADA呈陽性或不確定的情況下，則在3個月後對進行另外的ADA採樣。即使該3個月樣品呈陽性，也不會再進行ADA採樣。

【0144】 B. 臨床試驗結束的確定 (所有患者)

【0145】 PFS分析 (主要終點分析) 是事件驅動的，並且最終PFS分析截止日期是已出現過159個PFS事件 (進展或死亡，以先發生者為準) 時的日期 (從第一個患者被隨機化後大約36個月)。OS分析截止日期大約是在主要PFS分析截止日期之後3年。PFS的主要分析對應於積極的期中分析或最終PFS分析。

【0146】 III. 選擇患者

【0147】 A. 納入標準

【0148】 如果患者滿足所有以下標準，則考慮納入合格患者：

- 多發性骨髓瘤。
- 可測量的疾病：使用血清蛋白免疫電泳測量的血清M蛋白 ≥ 0.5 g/dL 和/或使用尿蛋白免疫電泳測量的尿M蛋白 ≥ 200 mg/24 h。
- 復發性和/或難治性MM患者，其接受過至少1個先前治療線且不多於3個先前治療線，包括IMiDs®和蛋白酶體抑制劑。
- 在執行任何與正常醫療護理無關的研究相關程序之前，患者已提供自願的書面知情同意書。

【0149】 治療線由以下組成： ≥ 1 個完整周期的單一藥劑、由若干種藥物的組合組成的方案或計畫的各種方案序貫療法。如果滿足以下3個條件中的任何1個，則治療被視為新治療線（參見例如，Rajkumar等人 *Guidelines for the determination of the number of prior lines of therapy in multiple myeloma. Blood* 2015;127(7):921-2）。

【0150】 *i. 先前治療線中止後開始新治療線。*

【0151】 如果治療方案由於任何原因中止並開始不同的方案，則應認為這是新治療線。如果已停止方案中的所有藥物，則該給定方案被視為已中止。如果方案的一些藥物而非所有藥物已中止，則認為所述方案尚未中止。中止、添加、替代或幹細胞移植（SCT）的原因不影響細胞系如何計數。公認的是，變化的原因可以包括計畫的療法的結束、毒性、進展、缺乏反應、反應不足。

【0152】 *ii. 在現有方案中計畫外地添加或替代一種或多種藥物。*

【0153】 由於任何原因而計畫外地添加新藥物或改為不同藥物（或藥物組合）都被視為新治療線。

【0154】 *幹細胞移植 (SCT)* : 在經歷 > 1次SCT的患者中，使用預定義間隔 (如3個月) 的計畫串聯SCT的情況除外，每次SCT (自體或同種異體) 應被視為新治療線，無論所用的調理方案是相同的還是不同的。建議還捕獲關於SCT類型的資料。計畫的串聯SCT被視為1個治療線。計畫的誘導和/或鞏固、用任何SCT的維持 (一線、復發、自體或同種異體) 被視為1個治療線。

【0155】 *iii. 中斷和劑量改變*

【0156】 如果因任何原因中斷或中止方案，並且在沒有任何其他干預方案的情況下重新開始相同的藥物或組合，則應將其計數為單一治療線。然而，如果因任何原因中斷或中止方案然後在稍後的時間點重新開始，但在此期間投予了1種或多種其他方案，或者通過添加1種或多種藥劑對所述方案進行了修改，則應將其計數為2個治療線。修改相同方案的給藥不應視為新治療線。

【0157】 *B. 排除標準*

【0158】 根據以下排除標準對滿足以上所有納入標準的患者進行篩選：

- 年齡小於18歲 (或如果法定年齡 > 18歲，則為國家法定成年年齡)。
- 原發性難治性MM，定義為患者在疾病過程期間使用任何治療從未實現至少MR。
- 患有僅血清游離輕鏈 (FLC) 可測量疾病的患者。
- 採用先前抗CD38 mAb治療的患者在結束抗CD38 mAb治療後60天時或之內進展，或未能實現對治療的至少MR (即抗CD38難治的)。
- 在隨機化之前14天內任何抗骨髓瘤藥物治療，包括地塞米松。
- 在隨機化之前28天內已接受了任何其他研究藥物或本研究禁止的療

法的患者。

- 先前用卡非佐米治療。
- 對CAPTISOL® (用於使卡非佐米溶解的環糊精衍生物) 沒有已知的過敏史，先前對以下項的超敏性：蔗糖、組胺酸(作為鹼和鹽酸鹽)、聚山梨酯80或者研究治療中不宜用類固醇或H2阻斷劑(將禁止用這些藥劑進一步治療)前驅用藥的任何組分(活性物質或賦形劑)。
- 有地塞米松禁忌症的患者。
- 關於活動性移植物抗宿主病的先前同種異體造血幹細胞移植(任何等級和/或在隨機化前的2個月內處於免疫抑制治療下)。
- 已知的澱粉樣變性或伴隨的漿細胞白血病。
- 隨機化前14天內的需要胸腔穿刺術的胸腔積液或需要穿刺術或任何大手術(例如血漿置換術、治癒性放射療法、大外科手術(後凸成形術不被視為大手術))的腹水。
- 東部合作腫瘤小組(ECOG) 體能狀態(PS) > 2。
- 如果 < 50%的BM有核細胞是漿細胞，則血小板 < 50,000個細胞/ μL ，並且如果 \geq 50%的BM有核細胞是漿細胞，則血小板 < 30,000個細胞/ μL 。在篩查血液學測試之前3天內不允許血小板輸液。
- 絕對嗜中性粒細胞計數(ANC) < 1000 μL ($1 \times 10^9/\text{L}$)。不允許使用粒細胞集落刺激因數(G-CSF) 達到此水準。
- 肌酐清除率 < 15 mL/min/1.73 m^2 (腎臟病飲食改良[MDRD]公式：腎小球濾過率 (mL/min/1.73 m^2) = $175 \times (\text{Scr})^{-1.154} \times (\text{年齡})^{-0.203} \times$ (如

果是女性，則為0.742) x (如果是非裔美國人，則為1.212)；Scr是血清肌酐，以mg/dL表示；年齡以年表示)。

- 總膽紅素 > 1.5 x 正常值上限 (ULN)，已知的吉伯特症候群除外。
- 校正的血清鈣 > 14 mg/dL (> 3.5 mmol/L)。
- 天門冬胺酸轉胺酶 (AST) 和/或丙胺酸轉胺酶 (ALT) > 3 x ULN。
- > 1級的來自任何先前抗骨髓瘤療法的持續毒性(美國國立癌症研究院不良事件的通用術語[NCI-CTCAE] v4.03) (不包括脫髮和合格性標準中列出的那些)
- 先前的惡性腫瘤。以下情況是允許的：經充分治療的基底細胞或鱗狀細胞皮膚或淺表性 (pTis、pTa和pT1) 膀胱癌或低風險前列腺癌或治療性療法後的任何原位惡性腫瘤，以及在隨機化之前已經完成針對其的療法 ≥ 5年並且所述患者已無疾病 ≥ 5年的任何其他癌症-。
- 在隨機化之前6個月內以下中的任何一種：心肌梗塞、嚴重/不穩定的心絞痛、冠狀動脈/外周動脈搭橋術、紐約心臟協會III或IV類充血性心力衰竭 (CHF)、≥ 3級心律失常、中風或短暫性腦缺血發作。
- 左心室射血分數 (LVEF) < 40%。
- 已知的需要抗逆轉錄病毒治療的獲得性AIDS相關疾病或HIV疾病，或患有活動性甲型、乙型(定義為已知的陽性乙型肝炎表面抗原(HBsAg)結果)或丙型肝炎(定義為大於測定的檢測下限的已知定量HCV RNA結果，或陽性HCV抗原)感染。
- 在隨機化之前3個月內的以下中的任何一種：治療抗性消化性潰瘍疾

病、糜爛性食管炎或胃炎、感染性或炎性腸病、憩室炎、肺栓塞或其他不受控制的血栓栓塞事件。

- 可能損害患者參與研究的能力或干擾研究結果的解釋的任何嚴重急性或慢性醫學狀況（例如，全身感染，除非採用抗感染療法）或者患者無法遵守研究程序。
- 懷孕或哺乳的女性患者。
- 未被高效的節育方法保護的具有生育潛力的女性（**WOCBP**）和/或不願或不能進行妊娠測試的女性。
- 具有未被高效的節育方法保護的有生育潛力的女性伴侶的男性參與者。

【0159】 *IV. 研究治療*

【0160】 *A. 研究藥物產品 (IMP)*

【0161】 *i. 艾薩妥昔單抗 (IV投予)*

【0162】 將艾薩妥昔單抗配製為在小瓶中的輸注用濃溶液，所述溶液含有在20 mM組胺酸、10% (w/v) 蔗糖、0.02% (w/v) 聚山梨酯80、pH 6.0緩衝液中的20 mg/mL (500 mg/25 mL) 艾薩妥昔單抗。將艾薩妥昔單抗作為無菌、無熱原、可注射、無色的20 mg/mL輸注用溶液濃縮物提供用於腸胃外投予，所述濃縮物可含有白色至灰白色微粒並包裝於裝配有彈性封閉物的30 mL玻璃小瓶中。每個小瓶含有標稱含量為500 mg的艾薩妥昔單抗。確立填充體積以確保移取25 mL。為了投予于患者，將適當體積的艾薩妥昔單抗在0.9%氯化鈉溶液的輸注袋中稀釋。投予對應于艾薩妥昔單抗劑量的最終輸注體積持續一定的時間段，

所述時間段依賴於所投予的劑量並且基於每小時投予的蛋白質質量。

【0163】 在IKd組中將艾薩妥昔單抗在第一個28天周期的第1、8、15和22天經由靜脈內輸注以10 mg/kg劑量投予，然後在每個隨後的28天周期的第1和15天投予。（所有周期的持續時間都是28天。）在毒性情況下應用劑量改變（下文中進一步詳細描述）。

【0164】 *ii. 卡非佐米 (IV投予)*

【0165】 適用時，使用來自可商購的供應品的卡非佐米 (Kyprolis®) 進行本研究；否則，申辦者必須根據良好生產規範 (GMP) 指南重新貼上標籤，然後將供應品提供給研究地點。在商業包裝插頁中提供了有關卡非佐米的配製、儲存和操作程序的詳細資訊。將凍幹的產品用注射用水重構為投予前2 mg/mL的最終卡非佐米濃度。

【0166】 *iii. 地塞米松 (口服或IV投予)*

【0167】 適用時，使用來自可商購的供應品的地塞米松進行本研究；否則，申辦者必須根據良好生產規範 (GMP) 指南重新貼上標籤，然後將供應品提供給研究地點。在商業包裝插頁中提供了有關地塞米松的配製和操作程序的詳細資訊。

【0168】 **B. 非研究藥物產品 (NIMP) - 針對預防輸液反應 (IR) 的前驅用藥**

【0169】 分配至IKd組的所有患者均在艾薩妥昔單抗輸注之前接受過前驅用藥，以降低通常在投予單株抗體時觀察到的IAR的風險和嚴重性。建議的前驅用藥的藥劑是：在艾薩妥昔單抗輸注之前苯海拉明25-50 mg IV (或等效物：例

如西替利嗪、普魯米近、右氯苯那敏，根據當地批准和可用性而定。對於至少前4次輸注較佳靜脈內途徑)、地塞米松口服/IV (下文提供的劑量)、雷尼替丁50 mg IV (或等效物：其他批准的H₂拮抗劑 (例如，西咪替丁)、口服質子泵抑制劑 (例如，奧美拉唑、埃索美拉唑) 和口服醋胺酚650-1000 mg 15至30分鐘 (但不長於60分鐘)。一旦完成前驅用藥方案，立即開始艾薩妥昔單抗輸注。

【0170】 在艾薩妥昔單抗輸注那天，將以下NIMP按以下順序投予：

- 口服醋胺酚 (對乙醯胺基酚) 650 mg至1000 mg；然後
- 雷尼替丁50 mg IV (或等效物)；然後
- 苯海拉明25 mg至50 mg IV (或等效物)；然後
- 地塞米松20 mg IV (其也是研究治療的一部分)。

【0171】 當靜脈內投予地塞米松時，將前驅用藥按以下順序投予：

- 口服醋胺酚650 mg至1000 mg；然後
- 雷尼替丁50 mg IV (或等效物)；然後
- 苯海拉明25 mg至50 mg IV (或等效物)；然後
- 地塞米松40 mg IV (或對於 ≥ 75歲的患者為20 mg IV)。

【0172】 在沒有苯海拉明或等效物的IV配製品的地區，首次艾薩妥昔單抗輸注允許改為口服配製品。在這種情況下，在開始艾薩妥昔單抗輸注之前其花費一到兩個小時。

【0173】 在沒有艾薩妥昔單抗的情況下投予卡非佐米 (分配至Kd組的患者，並且對於分配至IKd組的患者在第2、8和16天) 時，將地塞米松在卡非佐米輸注之前至少30分鐘投予。

【0174】 在地塞米松過早停止並繼續進行其他研究治療的情況下，根據研究者的判斷，如果仍需要針對艾薩妥昔單抗和/或卡非佐米進行IAR前驅用藥，則可以考慮使用甲基潑尼松龍100 mg IV進行類固醇前驅用藥。

【0175】 對於4次連續投予艾薩妥昔單抗後未經歷IAR的患者，研究者可能會重新考慮針對IAR的特定艾薩妥昔單抗前驅用藥的需要。

【0176】 *V. 劑量和時間表*

【0177】 在不存在重大毒性、疾病進展或任何其他中止標準的情況下，對投予的周期數量沒有限制。在實驗室標準上做出的PD診斷在治療中止之前通過2次連續測量來確認。繼續治療直到確認PD。

【0178】 基於單獨患者的耐受性，允許在隨後的治療周期中進行劑量調整（劑量延遲、劑量省略以及卡非佐米和地塞米松的劑量降低）。下面提供了有關劑量調整的另外的詳細資訊。對於艾薩妥昔單抗輸注不允許劑量降低。

【0179】 *A. 研究治療 (IMP)*

【0180】 研究治療定義為IKd實驗組中的艾薩妥昔單抗/卡非佐米/地塞米松和Kd對照組中的卡非佐米/地塞米松。

【0181】 艾薩妥昔單抗和卡非佐米兩者都可以誘導IAR，並且在其投予前需要前驅用藥。

【0182】 分配至IKd組的患者在艾薩妥昔單抗輸注之前應常規地接受也包括地塞米松在內的前驅用藥，以降低通常在mAb的情況下和在卡非佐米的情況下觀察到的IAR的風險和嚴重性。對於分配至Kd組的患者，將地塞米松在卡非佐米之前投予。對於分配至IKd組的患者，在沒有輸注艾薩妥昔單抗時（如在第

1周期的第2、9和16天以及在其他周期的第2、8、9和16天)，將地塞米松在卡非佐米之前投予。

【0183】 在2個首次卡非佐米投予之前（在第1周期第1天和第2天）需要水化。應在第1天周期第1天之前至少48 h開始口服水化。在第1周期和其他周期內針對進一步輸注的水化由研究者來判斷。（水化的細節在下文給出。）對於體表面積（BSA）> 2.2 m²的患者將使用2.2 m²來確定卡非佐米劑量。

【0184】 *i. IKd組（實驗組）*

【0185】 對於用艾薩妥昔單抗、卡非佐米和地塞米松組合治療的患者的藥物投予（如下所述在前驅用藥之後）如下：

【0186】 地塞米松20 mg是在28天周期中的第1、2、8、9、15、16、22和23天，在艾薩妥昔單抗之前15至30分鐘之間（但不超過60分鐘）或在不投予艾薩妥昔單抗的日子在卡非佐米之前至少30分鐘。將地塞米松在艾薩妥昔單抗和/或卡非佐米投予的日子IV投予，並在其他的日子PO投予。對於地塞米松預不需要輸注後預防。

【0187】 將艾薩妥昔單抗在第一個月（例如，28天周期）內每周以10 mg/kg的劑量IV投予，然後在此後的每個28天周期內Q2W。艾薩妥昔單抗的輸注速率以175 mg/h開始。*第一次輸注*：以175 mg/h開始輸注。在輸注1小時後不存在IAR的情況下，輸注速率以每30分鐘50 mg/h增量增加，至400 mg/h的最大值。*隨後的輸注*：以175 mg/h開始輸注。在輸注1小時後不存在IAR的情況下，輸注速率以每30分鐘100 mg/h增量增加，至400 mg/h的最大值。

【0188】 將卡非佐米在第1周期的第1和2天以20 mg/m²的劑量，第8、9、15

和16天以56 mg/m²的劑量，然後在所有其他周期的第1、2、8、9、15和16天以56 mg/m²的劑量經30分鐘IV投予。卡非佐米輸注是在艾薩妥昔單抗輸注之後並且在艾薩妥昔單抗輸注結束後立即開始。如果患者未經歷任何 > 2級的毒性（非併發的血液毒性（毒性意指與研究治療有關的）或恢復的腫瘤溶解症候群（TLS）除外），則在第8天劑量升至56 mg/m²並進行進一步投予。

【0189】 ii.Kd組（對照組）

【0190】 用卡非佐米和地塞米松組合治療的患者的藥物投予如下進行：

【0191】 地塞米松20 mg是在第1、2、8、9、15、16、22和23天，且在卡非佐米投予的日子在卡非佐米之前至少30 min。將地塞米松在卡非佐米投予的日子IV投予，並在其他的日子PO投予。

【0192】 將卡非佐米在第1周期的第1和2天以20 mg/m²的劑量，第8、9、15和16天以56 mg/m²的劑量，然後在所有其他周期的第1、2、8、9、15和16天以56 mg/m²的劑量經30 min IV投予。如果患者未經歷任何高於2級的毒性（非併發的血液毒性（毒性意指與研究治療有關的）或恢復的TLS除外），則劑量將會在第8天升至56 mg/m²並進行進一步投予。

【0193】 B. 卡非佐米水化

【0194】 在第1個周期第1天之前至少48小時，如下給予口服水化：30 mL/kg/d（每天約6至8杯液體）持續至治療時。在開始治療之前評估患者依從性，如果口服水化不足，則應延遲治療。研究人員自行決定針對在第1周期內以及第2周期和之後的周期中的輸注繼續口服水化。在先前研究治療投予之後出現腫瘤溶解症候群（TLS）的情況下，根據研究者的判斷，進行針對隨後輸注的水化。

【0195】 對有心臟病（如CHF和心肌病）或肺水腫病史的患者密切監測液體過多的體征。有高血壓病史的患者在開始治療之前已經控制了血壓。

【0196】 在第1周期中D1和D2緊接在卡非佐米之前給予靜脈內水化，並在第1周期後由研究者自行決定。靜脈內水化由在卡非佐米輸注之前經30至60分鐘500 mL生理鹽水或其他適當的IV液體組成。水化程序的目標是維持穩健的尿排出量（例如， ≥ 2 L/天）。在此時間段內定期監測患者的液體過多的證據。

【0197】 在投予艾薩妥昔單抗和卡非佐米兩者的日子，艾薩妥昔單抗輸注體積被考慮在卡非佐米輸注之前所需的水化內。如果艾薩妥昔單抗輸注體積未達到至少500 mL，則投予另外的水化以達到至少500 mL。在這種情況下，在開始艾薩妥昔單抗輸注之前投予另外的體積。水化的總體積可以小於500 mL（不小於250 mL）或保持在500 mL。根據研究者的判斷，對於具有臨界左心室射血分數(LVEF)的患者和/或具有心臟代償失調風險的患者，經更長時間投予水化。在艾薩妥昔單抗輸注完成之後開始卡非佐米輸注。

【0198】 C. 劑量改變

【0199】 基於單獨患者的耐受性，允許在隨後的治療周期中進行劑量調整（劑量延遲、劑量省略以及劑量降低（僅對於卡非佐米和地塞米松））。如果出現毒性並且在計畫的輸注/投予日後3天內患者無法恢復，則患者可以在周期內省略劑量（艾薩妥昔單抗和/或卡非佐米和/或地塞米松）。在儘管經過適當的劑量改變仍持續的AE或根據研究者的觀點許可中止的任何其他AE的情況下，中止研究治療（艾薩妥昔單抗和/或卡非佐米和/或地塞米松）的投予。記錄對研究治療投予的所有改變。基於由研究者評估的標準，在毒性恢復後，患者接受下一

個研究治療周期。

【0200】 卡非佐米和地塞米松的劑量降低步驟分別示於下表**E1**和表**E2**中。

【0201】 表**E1**. 對於卡非佐米劑量降低的劑量水準

起始劑量(IV)	劑量水準-1	劑量水準-2	劑量水準-3
20 mg/m ²	15 mg/m ²	11 mg/m ²	-
56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ²

【0202】 表**E2**. 對於地塞米松劑量降低的劑量水準

起始劑量(PO/IV)	劑量水準-1	劑量水準-2	劑量水準-3
20 mg	12 mg	8 mg	4 mg

【0203】 對於艾薩妥昔單抗輸注不允許劑量降低。

【0204】 V. 疾病評估

【0205】 研究者關於是否允許受試者繼續治療的決定是基於功效資料 (從當地和/或中心實驗室獲得)、放射學評估、和貫穿所述研究或在根據IMWG標準有所指示時進行的骨髓評估。用於評估治療反應的參考值是在第1周期第1天在治療前從每名患者獲得的樣品中測量的值 (參見以上章節**I. A. 主要目標**)。評估和時間表的概述提供於下表**F**中。還將記錄基線時的疾病特徵，包括M蛋白亞型、骨髓和髓外疾病的程度、細胞遺傳學 (由中心實驗室評估) 和R-ISS。

【0206】 表**F**. 評估和時間表。

	時間	評估
患者特徵和病史	基線	人口統計學 骨髓瘤病史和先前 抗骨髓瘤治療 FISH (del[17p] 、 t[4:14]、t[14:16]) 以確

		定R-ISS分期
功效評估†	基線 所有周期的第1天 EOT‡ 隨訪(針對 在沒有PD的情況下中止研究治療 的患者)	血清M蛋白 尿M蛋白 血清游離輕鏈 定量免疫球蛋白
	基線 當指示記錄總反應時	骨髓疾病受累 (漿細胞浸潤)
	基線並隨後每年	骨溶解性疾病評估
	每12周 (如果在基線時存在的話)	根據研究人員的選擇進 行髓外疾病評估，並應 用IMWG反應/失敗標準
安全性	持續貫穿 研究時間段	不良事件 生命體征 身體檢查 血液學 血液化學 抗藥物抗體 心電圖
艾薩妥昔單抗PK	第1周期第1、8、15和22天 隨後的周期 直至10個周期的第1天	依據ELISA的艾薩妥昔 單抗PK參數 群體PK建模
患者報告結局	所有周期的第1天 EOT‡ 最後一次投予後90天	EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-MY20 EQ-5D-5L

†總反應和疾病進展將通過國際骨髓瘤工作組標準來評估 (Kumar等人2016) 。

‡EOT訪視將是在最後一次研究治療投予後30天或開始進一步抗骨髓瘤療法之前 (以先發生者為準) 。

ELISA : 酶聯免疫吸附測定 ; **EORTC** : 歐洲癌症研究與治療組織 ; **EOT** : 治療結束 ; **EQ-5D-5L** : 每個維

度具有5個反應水準的EuroQoL 5維問卷；*FISH*：螢光原位雜交；*PD*：疾病進展；*PK*：藥動學；*QLQ-C30*：生活品質問卷核心模組；*QLQ-MY20*：生活品質問卷骨髓瘤模組；*R-ISS*：修訂的國際分期得分。

【0207】 2016年IMWG標準（參見例如，Kumar S, Paiva B, Anderson KC等人 International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet. Oncology*, 17(8), e328-e346 (2016)）用於評價反應和疾病進展。在每個周期的第一天和停止治療時進行評估。*PFS*是主要功效終點，其定義為從隨機化到首次記錄的疾病進展的出現或患者因任何原因死亡（以最早發生者為準）的時間。在疾病進展之前中止療法的患者中在隨訪期間評估反應並持續直到疾病進展。還進行了*PFS*的亞組分析（例如，通過細胞遺傳學風險狀態、先前治療線的數量）。下一代測序（*NGS*）用於評估*MRD*。

【0208】 安全性評價包括生命體征、血液學和生物化學評估、身體檢查、心電圖和*AE*：這些在整個研究過程中被追蹤。根據美國國立癌症研究院*AE*的通用術語標準v4.03對*AE*進行分級。在研究治療期間評估免疫原性。在基線時和在開始治療後，僅在艾薩妥昔單抗加上卡非佐米/地塞米松組中進行間接*Coombs*測試。

【0209】 通過使用*PRO/HRQoL*和健康實用工具（歐洲癌症研究與治療組織生活品質問卷*C30*和*MY20* [*EORTC QLQ-C30*和*QLQMY20*]和*EuroQoL*問卷*EQ-5D-5L*）在每個周期的第1天、治療結束時和研究治療投予後90天測量患者報告結局（*PRO*）評估。

【0210】 *實例1B*：實例1A中描述的III期研究的初步結果

【0211】 將302名患者如下進行隨機化：將179名患者分配至艾薩妥昔單抗

+ 卡非佐米 + 地塞米松 (Isa + car + dex) 組，並且將123名患者分配至卡非佐米 + 地塞米松 (car + dex) 組。患者特徵在兩組之間是良好平衡的。中值年齡為64歲(範圍 : 33-90)。25.8%的患者為R-ISS I期，59.6%的患者為R-ISS II期並且7.9%的患者為R-ISS III期。44%的患者接受過針對多發性骨髓瘤的1個先前治療線，33%接受過兩個先前治療線，並且23%接受過 ≥ 3 個先前治療線。90%的患者已接受過用蛋白酶體抑制劑的先前療法，並且78%的患者已接受過用免疫調節藥物 (即IMiD®) 的先前療法。先前治療線的中值數量是2。24%的患者具有高風險細胞遺傳學(即以下染色體/細胞遺傳學異常中的一種或多種 : del(17p)、t(4;14) 和 t(14;16))。

【0212】如實例1A中所討論，實驗組中的患者在治療持續時間內接受以下的組合：通過靜脈內輸注以10 mg/kg的劑量每周一次艾薩妥昔單抗，持續四周，然後對於28天周期每隔一周一次；以及以20/56 mg/m²劑量每周兩次卡非佐米和標準劑量的地塞米松。對照組中的患者在治療持續時間內接受以20/56 mg/m²劑量每周兩次卡非佐米和標準劑量的地塞米松。這項研究的主要終點是無進展存活期。次要終點包括總反應率 (ORR)、很好的部分反應或更好的反應的比率 (\geq VGPR)、微小殘留病 (MRD)、完全反應率 (CR)、總存活期 (OS) 和安全性。

【0213】在中值20.7個月的隨訪時並且在按照IRC(獨立審查委員會)的103個無進展存活期 (PFS) 事件的情況下，isa + car + dex組中的中值PFS尚未達到。car + dex組中的中值PFS為19.15個月 (HR 0.531 (99% CI 0.318-0.889)，單側p = 0.0007)。因此，越過了預先指定的功效邊界 (p = 0.005)。PFS益處在各亞組

之間是一致的。總反應率 (ORR) (即實現部分反應 (PR) 或更好的反應的患者%) 在isa + car + dex組中為86.6% , 相比之下 , 在car + dex組中為82.9% (單側 $p = 0.1930$) 。 isa + car + dex組中72.6%的患者實現了 \geq VGPR (很好的部分反應) , 相比之下 , car + dex組中為56.1%的患者 ($p = 0.0011$) 。 isa + car + dex組中39.7%的患者實現了完全反應 (CR) , 相比之下 , car + dex組中為27.6%的患者。意向治療群體中的MRD陰性率(10^{-5})在isa + car + dex組中為29.6%(53/179) , 相比之下 , 在car + dex組中為13.0% (16/123) 。

【0214】 isa + car + dex組中52.0%的患者仍在治療中 , 相比之下 , car + dex組中為30.9%的患者。治療中止的主要原因是疾病進展 (isa + car + dex組中為29.1% , 相比之下 , car + dex組中為39.8%) 和不良事件(isa + car + dex組中為8.4% , 相比之下 , car + dex組中為13.8%) 。在isa + car + dex組中76.8%的患者中觀察到 \geq 3級的治療期間不良事件 (TEAE) , 相比之下 , 在car + dex組中為67.2%的患者。治療期間嚴重不良事件 (TE-SAE) 和致命TEAE在兩組中是相似的 : 在isa + car + dex組中59.3%的患者經歷過TE-SAE , 相比之下 , 在car - dex組中為57.4%的患者 ; 並且在isa + car + dex組中3.4%的患者經歷過致命TEAE , 相比之下 , 在car + dex組中為3.3%的患者。在isa + car + dex組中45.8% (0.6% 3-4級) 的患者中報告了輸液反應 , 並且在car + dex組中3.3% (0% 3-4級) 的患者報告了輸液反應。 isa + car + dex組中32.2%的患者中觀察到 \geq 3級的呼吸道感染 (分組) , 相比之下 , car + dex組中為23.8%的患者。 isa + car + dex組中4.0%的患者報告了 \geq 3級的心力衰竭(分組) , 相比之下 , car + dex組中為4.1%的患者。根據實驗室結果 , isa + car + dex組中29.9%的患者報告了3-4級血小板減少症 , 相比之下 , car + dex

組中為23.8%的患者；isa + car + dex組中19.2%的患者報告了嗜中性白血球減少症，相比之下，car + dex組中為7.4%的患者。

【0215】與標準護理卡非佐米 + 地塞米松（即沒有艾薩妥昔單抗）相比，向卡非佐米 + 地塞米松添加艾薩妥昔單抗在患有復發性多發性骨髓瘤的患者中提供了優異的、統計上顯著的PFS改善以及臨床上有意義的反應深度（即MRD）改善。與標準護理卡非佐米 + 地塞米松（即沒有艾薩妥昔單抗）相比，向卡非佐米 + 地塞米松添加艾薩妥昔單抗顯著降低了疾病進展或死亡的風險。艾薩妥昔單抗 + 卡非佐米 + 地塞米松組合具有良好的耐受性以及可控的安全性和有利的受益風險特徵。在這項研究中沒有鑒定出新的安全性信號。

【0216】 *實例1C：實例1A中描述的III期研究的進一步結果*

【0217】在本實例中提供了有關實例1A中描述的III期臨床試驗的進一步細節和試驗的期中結果。

【0218】將滿足實例1A中描述的納入和排除標準的患有復發性多發性骨髓瘤的患者如下隨機化為兩個研究組：每三名患者隨機化至IKd組（艾薩妥昔單抗 + 卡非佐米 + 地塞米松），2名隨機化至Kd臂（卡非佐米 + 地塞米松）。參見以上表D。所有患者已進行過針對多發性骨髓瘤的1-3個先前治療線。所有患者均未接受過採用卡非佐米的先前療法。所有患者均不是先前抗CD38療法難治的。根據先前治療線對患者進行分層（即，1個先前治療線相比於 > 1個）和R-ISS得分（即，I或II相比於III相比於未分類），以確保參與者的亞組平均分配至每組。（關於R-ISS的進一步細節描述於以下文獻中：參見Palumbo A, 等人 Revised

International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015;33(26):3863-9。)

【0219】 關鍵患者人口統計學和基線特徵顯示在下表G中。患者特徵在兩組中是平衡的。對於細胞遺傳學分析，使用50%的截斷值定義del17p，並且使用30%的截斷值定義t(4;14) 和4(14;16)。IKd組中的3名患者（1.7%）和Kd組中的2名患者（1.6%）接受了針對多發性骨髓瘤的 > 3個先前治療線。

【0220】 表G：患者人口統計學和基線特徵

ITT群體	Isa - Kd (n = 179)	Kd (n = 123)
年齡(歲) · 中值(範圍)	65.0 (37-86)	63.0 (33-90)
年齡(歲) · 依據類別 · n(%)		
<65	88 (49.2)	66 (53.7)
65 - <75	74 (41.3)	47 (38.2)
≥ 75	17 (9.5)	10 (8.1)
CrCl <60 mL/min/1.73 m ² (MDRD)* · n(%)	43 (26.1)	18 (16.2)
基線時的ISS分期 · n(%)		
I期	89 (48.7)	71 (57.7)
II期	63 (35.2)	31 (25.2)
III期	26 (14.5)	20 (16.3)
基線時的細胞遺傳學風險 [†] · %		
高	42 (23.5)	31 (25.2)
標準	114 (63.7)	78 (63.4)
缺失	23 (12.8)	14 (11.4)
先前治療線 · 中值(範圍) [†]	2 (1-4)	2 (1-4)
1 · n(%)	79 (44.1)	55 (44.7)
2 · n(%)	64 (35.8)	36 (29.3)
3 · n(%)	33 (18.4)	30 (24.4)
先前的蛋白酶體抑制劑	166 (92.7)	105 (85.4)
先前的IMiD	136 (76.0)	100 (81.3)
難治性患者 · n(%)		
IMiD	78 (43.6)	58 (47.2)
來那度胺	57 (31.8)	42 (34.1)
PI	56 (31.3)	44 (35.8)
最後的方案	89 (49.7)	73 (59.3)

CrCl · 肌酐清除率；**d** · 地塞米松；**IMiD** · 免疫調節藥物；**Isa** · 艾薩妥昔單抗；**ITT** · 意向治療；**K** · 卡非佐米；**MDRD** · 腎臟病飲食改良；**ISS** · 國際分期系統；**PI** · 蛋白酶體抑制劑。

【0221】繼續治療直到患者顯示出疾病進展 (**PD**)、經歷不可接受的毒性或選擇退出研究。

【0222】如由獨立審查委員會 (**IRC**) 所評估，研究的主要終點包括無進展存活期 (**PFS**)。研究的次要終點包括總反應率 (**ORR**)、 \geq 很好的部分反應 (**VGPR**) 的比率、微小殘留病 (**MRD**) 陰性、完全反應率 (**CR**) 率和總存活期 (**OS**)。

【0223】結果

【0224】在20.7個月隨訪時，患者安排如下：IKd組中的179名患者中177名進行了治療。IKd組中84名 (46.9%) 患者中止治療。52名 (29.1%) 由於疾病進展 (**PD**) 中止；15名 (8.4%) 由於不良事件 (**AE**) 中止；並且6名 (3.4%) 因其他原因中止。IKd組中93名 (52%) 患者仍在治療中。Kd組中123名患者中，122名進行了治療。Kd組中84名 (68.3%) 患者中止治療。49名 (39.8%) 由於疾病進展 (**PD**) 中止；17名 (13.8%) 由於不良事件 (**AE**) 中止；並且4名 (3.3%) 因其他原因中止。Kd組中38名 (30.9%) 患者仍在治療中。與Kd組相比，IKd組中有更高比例的患者仍在治療中 (即IKd組中約37%患者由於**PD**或**AE**而中止治療，相比之下，Kd組中為約54%)。

【0225】由獨立審查委員會 (**IRC**) 進行的期中**PFS**分析表明，IKd組中尚未達到中值**PFS**(**mPFS**)，而Kd組中的**mPFS**為19.15個月(95% **CI**: 15.770 - **NE**)。HR 0.531 (99% **CI**: 0.318-0.889)， $p=0.0007$ 。與Kd組中的患者相比，接受IKd

的患者顯示出PFS改善，並且疾病進展或死亡的風險降低47%。參見圖3。針對PFS進行了亞組分析。如圖4所示，所有亞組都傾向于IKd相比於Kd。在所有分析的亞組（例如，年齡、基線腎臟功能（eGFR）、先前治療線的數量、最後一個治療線時的先前蛋白酶體抑制劑治療、最後一個治療線時的先前免疫調節藥物治療、高風險細胞遺傳學狀態、進入研究時的ISS分期以及來那度胺難治的）之間，對於IKd觀察到一致的治療效果。

【0226】與用Kd治療的患者相比，在用IKd治療的患者中觀察到更深的反應，這與PFS改善相一致。IKd組中患者的總反應率（ORR）為86%，而Kd組中患者的ORR為82%（ $p = 0.19$ ，分層Cochran-Mantel-Haenszel檢驗；單側顯著性水準為0.025）。IKd組中72.6%的患者實現了VGPR或更好的反應，相比之下，Kd組中為56.1%的患者（ $p = 0.0011$ ）。IKd組中39.7%的患者實現了CR，相比之下，Kd組中為27.6%的患者。此外，與Kd組中相比，IKd組中更多的患者呈MRD陰性（即 10^{-5} 閾值下的“微小殘留病陰性”，如通過下一代測序（NGS）所評估）。在意向治療的患者中，IKd組中53/179（29.6%）呈MRD陰性，相比之下，Kd組中為16/123（13%）。在研究中實現VGPR或更好的反應的患者中，IKd組中53/128（41.4%）呈MRD陰性，相比之下，Kd組中為16/70（22.9%）。

【0227】與用Kd治療相比，用IKd治療導致到下一次治療的時間明顯延遲，這與PFS改善相一致。參見圖5和表H。

【0228】表H. 到下一次治療的時間。

ITT群體	Isa - Kd (n = 179)	Kd (n = 123)
TNT的卡普蘭-邁耶估計值(月)		
中值(95% CI)	NR	NR

採用進一步抗骨髓瘤治療的患者 · n(%)	47 (26.3)	53 (43.1)
主要治療 · n(%)		
烷化劑	26 (55.3)	21 (39.6)
蛋白酶體抑制劑	16 (34.0)	11 (20.8)
硼替佐米	11 (23.4)	9 (17.0)
卡非佐米	2 (4.3)	1 (1.9)
伊沙佐米	6 (12.8)	1 (1.9)
免疫調節劑	39 (83.0)	42 (79.2)
來那度胺	19 (40.4)	23 (43.4)
泊馬度胺	24 (51.1)	21 (39.6)
沙利度胺	5 (10.6)	4 (7.5)
單株抗體	11 (23.4)	29 (54.7)
達雷木單抗	10 (21.3)	25 (47.2)
另外的移植	6 (12.8)	5 (9.4)

【0229】 在20.73個月隨訪時，總存活期 (OS) 資料在分析時並不成熟。

【0230】 每個治療組中研究治療的暴露示於表I中。IKd組中艾薩妥昔單抗和卡非佐米的高相對劑量強度證明了所述組合的可行性。

【0231】 表I：研究治療的暴露。

安全性群體	Isa - Kd (n = 177)	Kd (n = 122)
中值治療持續時間 · 周(範圍)	80 (1-111)	61.4 (1-114)
相對劑量強度 · 中值(範圍)		
艾薩妥昔單抗	94.27 (66.7-108.2)	-
卡非佐米	91.18 (18.2-108.7)	91.35 (41.8-108.6)
地塞米松	84.78 (24.5-101.1)	88.37 (27.4-101.6)
總周期數	2813	1663
延遲的周期 · n(%)	304 (10.8)	160 (9.6)
4至7天之間	176 (6.3)	96 (5.8)
多於7天	128 (4.6)	64 (3.8)

【0232】 與在Kd組中相比，IKd中有更多的患者經歷了 ≥ 3 級治療期間不良事件（TEAE）（76.8% IKd相比於67.2% Kd）。向卡非佐米 + 地塞米松添加艾薩妥昔單抗未增加死亡率、嚴重的TEAE或導致治療中止的事件。IKd具有可控的安全性特徵並且沒有新的安全性信號。輸液反應（IR）主要發生在第一次輸注期間，並且大部分為1級或2級。

【0233】 結論

【0234】 向Kd添加艾薩妥昔單抗導致統計上顯著的PFS改善並且HR為0.531，與此對應的是進展或死亡的風險降低47%。IKd在多個亞組之間顯示出一致的益處，所述亞組包括那些因未滿足的高醫療需求而難以治療的那些（老年、高風險細胞遺傳學、腎損害）。與Kd相比，IKd顯示出了意義深遠的反應深度，其中MRD陰性率為30%，相比於在ITT群體中為13%。IKd在患有復發性MM的患者中顯示出可控的安全性特徵和有利的風險/益處。

【0235】 *實例1D：復發性多發性骨髓瘤中艾薩妥昔單抗加上卡非佐米和地塞米松的反應深度和反應動力學*

【0236】 簡介

【0237】 多發性骨髓瘤（MM）中微小殘留病陰性（MRD-）狀態的實現伴隨著改善的無進展存活期（PFS）和總存活期（OS）。艾薩妥昔單抗（Isa）是已批准的抗CD38 IgGκ單株抗體。分析了實例1A中描述的研究中的反應深度，包括MRD-、長期結局和腫瘤反應動力學。還通過質譜法測量血清M蛋白，以克服標準免疫固定測定中Isa的干擾。

【0238】 方法

【0239】 實例1A描述了一項隨機化、開放標籤、多中心3期研究，所述研究調查了Isa加上卡非佐米和地塞米松 (Isa - Kd) 相比於Kd在接受過1-3個治療線的患有復發性MM的患者中。PFS的主要終點以及總反應率 (ORR)、很好的部分反應或更好的反應 (\geq VGPR) 和完全反應 (CR) 率的次要終點是由獨立反應委員會 (IRC) 根據國際骨髓瘤工作組 (IMWG) 標準 (參見例如，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) 基於以下來確定的：對於M蛋白、中心成像檢查和針對漿細胞浸潤的局部骨髓的中心資料。實現了依據下一代測序在 10^{-5} 靈敏度水準下 \geq VGPR的患者的骨髓抽吸物中評估MRD (即微小殘留病)。進行質譜分析以測量血清M蛋白而不受Isa干擾。使用Cox比例風險模型估計風險比和相應的信賴區間。使用Cochran Mantel Haenszel檢驗比較治療組之間的次要終點。所有未達到MRD-或未進行MRD評估的隨機化的患者均被分析為MRD+。

【0240】 結果

【0241】 如實例1A中所討論，將302名患者 (179 Isa - Kd，123 Kd) 隨機化。在中值20.7個月的隨訪時，觀察到接受Isa - Kd的患者比接受Kd的患者有更深的反應。Isa - Kd組中72.6%的患者實現了 \geq VGPR，相比之下，Kd組中為56.1%的患者 (標稱 $p = 0.011$)。Isa - kd組中39.7%的患者實現了 \geq CR，相比之下，Kd組中為27.6%的患者。Isa - Kd組中53/179 (30%) 的患者出現MRD-，相比之下，Kd組中為16/123 (13%) 的患者 (標稱 $p = 0.0004$)。(還參見例如，實例

1B和實例1C)。Isa - Kd組中20.1% (36/179) 的患者實現了CR和MRD-兩者，相比之下，Kd組中為10.6% (13/123) 的患者。在兩個治療組 (即，Isa - Kd相比於Kd) 中依據MRD狀態的無進展存活期 (PFS) 示於圖6中。在MRD-患者 (HR 0.578，95% CI : 0.052-6.405) 和MRD+患者 (HR 0.670，95% CI : 0.452-0.993) 中，風險比 (HR) 均傾向於Isa - Kd，而不是Kd。MRD-患者的PFS比MRD+患者的更長。在Isa - Kd組中，可以在如下患者中獲得MRD陰性狀態，所述患者：患有腎損害，即eGFR < 60mL/min/1.73 m² (26.5% MRD-相比於25.9% MRD+) ；診斷時具有ISS III期 (32.1% MRD-相比於27.8% MRD+) ；具有t(4;14) [13.2% MRD-相比於11.9% MRD+] ；具有增加(1q21) [45.3% MRD-相比於40.5% MRD+] ；處於大量預治療，≥ 3個先前治療線 (22.6% MRD-相比於19.0% MRD+) ；或在最後的方案中是來那度胺難治的 (18.9% MRD-相比於20.6% MRD+) 。在Isa - Kd組中，在蛋白酶體抑制劑 (PI) 難治的[18.9% MRD-相比於36.5% MRD +]或具有del(17p) [3.8% MRD-相比於12.7% MRD+]的患者中不較不頻繁地達到MRD陰性狀態。

【0242】探索了艾薩妥昔單抗對M蛋白的干擾：通過質譜法測試來自Isa - Kd組中27名具有接近CR (僅血清免疫固定 (IF) 陽性IgGκ) 或潛在CR (血清中保留M蛋白 ≤ 0.5 g/dL且IF陽性IgGκ) 的患者的樣品。其中，有11名接近CR或潛在CR患者記錄了骨髓中 < 5% 漿細胞，並且質譜法呈陰性 (殘留骨髓瘤M蛋白水準低於中心實驗室免疫固定的定量限 (LOQ)) 。另外，在11名接近CR或潛在CR患者中，有7名也呈MRD-。這些結果支持當前CR率和MRD- CR率兩者均被低估 (潛在的經調整的CR率為45.8% ；潛在的經調整的MRD- CR率為24%) 。

【0243】對治療的反應在兩組中很快出現。反應者中到第一反應的中值時間在Isa - Kd組中為32.0 (28-259) 天，相比之下，在Kd組中為33.0 (27-251) 天。反應者中到最佳反應的中值時間在Isa - Kd中為120.0 (29-568) 天，相比之下，在Kd組中為104.5 (29-507) 天。反應者中到首次CR的中值時間在Isa - Kd組中為184.0 (30-568) 天，相比之下，在Kd組中為229.5 (58-507) 天。反應者中到首次 \geq VGPR的中值時間在Isa - Kd組中為88.0 (28-432) 天，相比之下，在Kd組中為90.0 (29-491) 天。除了反應深度增加外，按照描述性分析，在用Isa - Kd治療的患者中還維持了如由歐洲癌症研究與治療組織 (EORTC) 生活品質問卷-C30全球健康狀況得分所測量的生活品質。

【0244】 結論

【0245】相比于用Kd治療的患者，在用Isa - Kd治療的患者中具有臨床上有意義的反應深度改善。由於干擾，所述研究的Isa - Kd組中39.7%的CR率是被低估的。質譜法結果表明，用Isa - Kd治療的具有1到3個先前治療線的患者中大約一半可以達到CR。與在Kd組中相比，Isa - Kd組中更多患者達到MRD陰性(30% 相比於13%)，並且與在Kd組中相比，Isa Kd組中至少兩倍的患者達到CR MRD- (20.1%相比於10.6%；分別調整為24%和10.6%)。達到MRD陰性伴隨著兩組中較長的PFS。

【0246】 實例IE：實例IA 中描述的III期研究的進一步結果

【0247】合格的患者患有復發性和/或難治性多發性骨髓瘤並具有一至三個先前治療線和可測量的疾病證據 (血清M蛋白 \geq 0.5 g/dl和/或尿M蛋白 \geq 200 mg/24 h)。在以下情況下排除患者：患者患有根據國際骨髓瘤工作組 (IMWG)

反應標準 (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) 的原發性難治性多發性骨髓瘤、患有僅血清游離輕鏈可測量疾病或東部合作腫瘤小組體能狀態 > 2。在以下情況下排除患者：患者在隨機化的14天內接受了抗骨髓瘤治療、先前用卡非佐米治療、為抗CD38抗體療法難治的或具有地塞米松禁忌症。也排除了根據腎臟病飲食改良公式的腎小球濾過率 (eGFR) < 15 ml/min/1.73 m²或左心室射血分數 < 40%的患者。納入患有先前肺部並存病 (包括慢性阻塞性肺病) 的患者。如上所討論將患者隨機化，並且如上所討論將隨機化分層。每個組中的患者如表D中所述進行治療。

【0248】 功效終點和評估

【0249】 按照設盲的獨立反應委員會 (IRC)，主要功效終點是無進展存活期。IRC審查了針對反應和進展的疾病評估 (中心放射學評價、來自中心實驗室的M蛋白定量以及在需要時針對漿細胞浸潤進行局部骨髓抽吸)。關鍵次要功效終點包括根據IMWG反應標準的總反應率、很好的部分反應 (VGPR) 或更好的反應的比率、微小殘留病 (MRD) 陰性率、完全反應 (CR) 率和總存活期。

【0250】 通過下一代測序評估MRD，其中在達到 \geq VGPR的患者中最小靈敏度為10⁵個有核細胞中的1個。在通過中心實驗室篩查期間通過螢光原位雜交 (FISH) 評估了細胞遺傳學，其中對於del(17p) 的截斷值為50%，並且對於t(4;14)、t(14;16) 和增加(1q21)的截斷值為30%。高風險細胞遺傳學狀態定義為存在

del(17p)、t(4;14) 或t(14;16)。

【0251】 功效評估是在每個周期的第1天以及治療停止時完成的。安全性評估包括不良事件的記錄、實驗室參數（兩者均按照美國國立癌症資訊中心通用術語標準（NCIC-CTC）第4.03版進行分級）、生命體征、心電圖和東部合作腫瘤小組體能狀態。對意向治療群體進行功效分析，並通過隨機化治療進行總結。依據在安全性群體中接受的實際治療來評估和總結安全性分析和研究治療的程度。

【0252】 患者與治療

【0253】 人口統計學和臨床特徵在基線時是良好平衡的（表J）。中值年齡為64歲（範圍33-90）。先前治療線的中值數量為2（範圍1-4）並且在組之間是相似的，其中44%、33%和23%分別接受了1、2和 ≥ 3 個先前治療線。一名患者（艾薩妥昔單抗組）和兩名患者（對照組）接受過四個先前治療線。總的來說，45%的患者是免疫調節藥物難治的，包括32.8%是來那度胺難治的。在艾薩妥昔單抗組中，23.5%的患者具有高風險細胞遺傳學，這與對照組（25.2%）是相似的。在基線時，艾薩妥昔單抗組中26.1%的患者患有腎損害（eGFR < 60 ml/min/1.73 m²），相比之下，對照組中為16.2%。

【0254】 表J. 隨機化群體中的人口統計學、基線疾病和臨床特徵。

	Isa - Kd (n = 179)	Kd (n = 123)
年齡(歲)		
中值(範圍)	65.0 (37-86)	63.0 (33-90)
年齡組(歲)[n(%)]		
< 65	88 (49.2)	66 (53.7)
≥ 65 至 < 75	74 (41.3)	47 (38.2)

	Isa - Kd (n = 179)	Kd (n = 123)
≥ 75	17 (9.5)	10 (8.1)
性別[n(%)]		
女性	78 (43.6)	55 (44.7)
男性	101 (56.4)	68 (55.3)
種族[n(%)]		
白色人種	131 (73.2)	83 (67.5)
黑人或非裔美國人	5 (2.8)	4 (3.3)
亞洲人	26 (14.5)	24 (19.5)
其他/未報告	17 (9.5)	12 (9.8)
eGFR(MDRD)* · [n(%)]		
< 60 ml/min/1.73 m ²	43 (26.1)	18 (16.2)
≥ 60 ml/min/1.73 m ²	122 (73.9)	93 (83.8)
東部合作腫瘤小組體能狀態[n(%)]		
0	95 (53.1)	73 (59.3)
1	73 (40.8)	45 (36.6)
2	10 (5.6)	5 (4.1)
3	1 (0.6)	0
進入研究時多發性骨髓瘤亞型[n(%)]		
數量	179	123
免疫球蛋白G	126 (70.4)	85 (69.1)
免疫球蛋白A	38 (21.2)	30 (24.4)
免疫球蛋白D	4 (2.2)	1 (0.8)
僅κ輕鏈(尿)	5 (2.8)	4 (3.3)
僅λ輕鏈(尿)	6 (3.4)	3 (2.4)
β2-微球蛋白(mg/L)[n(%)]		
< 3.5	103 (57.5)	79 (64.2)
≥ 3.5至 < 5.5	50 (27.9)	24 (19.5)
≥ 5.5	26 (14.5)	20 (16.3)
血清LDH(IU/L)[n(%)]		
≤ ULN	132 (75.0)	105 (86.1)
> ULN	44 (25.0)	17 (13.9)
從MM初始診斷到隨機化的時間(年)		
中值(範圍)	3.23 (0.4-17.9)	3.33 (0.2-21.3)
進入研究時的國際分期系統分期[n(%)]		

	Isa - Kd (n = 179)	Kd (n = 123)
I期	89 (49.7)	71 (57.7)
II期	63 (35.2)	31 (25.2)
III期	26 (14.5)	20 (16.3)
未知	1 (0.6)	1 (0.8)
如對於修訂的國際分期系統所定義的細胞遺傳學風險		
高風險CA†	42 (23.5)	31 (25.2)
標準風險CA	114 (63.7)	78 (63.4)
未知或缺失	23 (12.8)	14 (11.4)
先前治療線的數量		
中值(範圍)	2 (1-4)	2 (1-4)
自體移植[n(%)]	116 (64.8)	69 (56.1)
通過類別和藥劑進行的主要抗骨髓瘤治療[n(%)]		
烷化劑	169 (94.4)	101 (82.1)
蛋白酶體抑制劑	166 (92.7)	105 (85.4)
免疫調節劑	136 (76.0)	100 (81.3)
來那度胺	72 (40.2)	59 (48.0)
皮質類固醇	179 (100)	123 (100)
單株抗體	5 (2.8)	1 (0.8)
達雷木單抗	1 (0.6)	0
IMiD難治的[n(%)]	78 (43.6)	58 (47.2)
來那度胺難治的	57 (31.8)	42 (34.1)
PI難治的[n(%)]	56 (31.3)	44 (35.8)
IMiD和PI難治的[n(%)]	35 (19.6)	27 (22.0)
最後方案難治的[n(%)]	89 (49.7)	73 (59.3)

eGFR，估計的腎小球濾過率；IMiD，免疫調節醯亞胺藥物；Isa - Kd，艾薩妥昔單抗 - 卡非佐米 - 地塞米松；Kd，卡非佐米 - 地塞米松；LDH，乳酸脫氫酶；MDRD，腎臟病飲食改良；PI，蛋白酶體抑制劑；ULN，正常值上限

*根據病例報告表中按種族對患者計算的發病率：Isa - Kd組中為165名，Kd組中為111名；

†高風險細胞遺傳學狀態定義為存在del(17p) 和/或易位t(4;14) 和/或易位t(14;16)。染色體異常 (CA) 如果存在於至少30%分析的漿細胞中則被視為陽性，除了其中閾值為至少50%的del(17p)。

【0255】 在分析時，中值治療持續時間在艾薩妥昔單抗組中為80.0周 (範圍1-111)，並且在對照組中為61.4周 (範圍1-114)。卡非佐米和地塞米松的中值相對劑量強度在兩個組中是相似的(分別地，艾薩妥昔單抗組為91.2%和84.8%，相比之下，對照組為91.4%和88.4%)。艾薩妥昔單抗的中值相對劑量強度為94.3%。相比于對照組，艾薩妥昔單抗組中更少患者 (46.9%相比於68.3%) 中止。

【0256】 功效

【0257】 在中值20.7個月的隨訪時，向卡非佐米 - 地塞米松添加艾薩妥昔單抗顯示出統計上顯著的無進展存活期改善，其中風險比為0.531 (99% CI，0.318-0.889，單側P值 = 0.0007)，與此對應的是進展或死亡的風險降低46.9%。Kd中的中值無進展存活期為19.15個月 (95% CI，15.770-未達到)，與方案假設的19個月相一致。IKd組中的中值PFS尚未達到。兩年後，無進展存活期概率為68.9% (IKd組) 相比於45.7% (Kd組)。

【0258】 在意向治療群體中，總反應率為86.6% (IKd組) 相比於82.9% (Kd組)，單側P值 = 0.1930。在組之間的差異不是統計上顯著的，因此僅出於描述性目的而提供隨後的關鍵次要終點的P值。VGPR或更好的反應的比率為72.6% (IKd組) 相比於56.1% (Kd組) (P = 0.0011)。CR率為39.7% (IKd組) 相比於27.6% (Kd組)。通過向卡非佐米 - 地塞米松添加艾薩妥昔單抗，意向治療群體中的MRD陰性率增加了一倍多：29.6% (IKd組) 相比於13.0% (Kd組) (P = 0.0004) (表K)。實現CR和MRD陰性反應的患者比例為20.1% (IKd組) 和10.6%

(Kd組)。儘管期中分析時總存活期並不成熟，但在艾薩妥昔單抗組和對照組中分別有17.3%和20.3%的患者死亡。

【0259】 表K. 意向治療 (ITT) 群體中的反應概述。

	Isa - Kd (n = 179)	Kd (n = 123)
最佳總反應[n(%)]		
嚴格的完全反應	0	0
完全反應	71 (39.7)	34 (27.6)
很好的部分反應	59 (33.0)	35 (28.5)
生化完全反應但具有骨髓缺失†	6 (3.4)	7 (5.7)
接近完全反應‡	36 (20.1)	13 (10.6)
部分反應	25 (14.0)	33 (26.8)
最小反應	4 (2.2)	5 (4.1)
疾病穩定	13 (7.3)	6 (4.9)
非疾病進展	1 (0.6)	1 (0.8)
疾病進展	2 (1.1)	3 (2.4)
未確認的疾病進展	0	1 (0.8)
不可評價/未評估	4 (2.2)	5 (4.1)
總反應		
反應者(嚴格的完全反應、完全反應、很好的部分反應或部分反應)	155 (86.6)	102 (82.9)
95%信賴區間§	0.8071至0.9122	0.7509至0.8911
分層Cochran-Mantel-Haenszel檢驗P值 		
相比於Kd	0.1930	
很好的部分反應或更好的反應	130 (72.6)	69 (56.1)
95%信賴區間	0.6547至0.7901	0.4687至0.6503
分層Cochran-Mantel-Haenszel檢驗P值 		
相比於Kd	0.0011	
微小殘留病陰性率¶	53 (29.6)	16 (13.0)

95%信賴區間	0.2303至0.3688	0.0762至0.2026
分層Cochran-Mantel-Haenszel檢驗P值 		
相比於Kd	0.0004	
完全反應率(嚴格的完全反應或完全反應)	71 (39.7)	34 (27.6)
95%信賴區間	0.3244至0.4723	0.1996至0.3643
微小殘留病陰性和完全反應(嚴格的完全反應或完全反應)	36 (20.1)	13 (10.6)
95%信賴區間	0.1450至0.2674	0.0575至0.1740

Isa - Kd：艾薩妥昔單抗 - 卡非佐米 - 地塞米松；**Kd**：卡非佐米 - 地塞米松。

† 兩個連續陰性M蛋白和陰性免疫固定並且骨髓缺失

‡ 滿足所有完全反應的標準，但是免疫固定保持陽性

§ 使用Clopper-Pearson方法估計。

|| 根據交互反應技術對隨機化因素進行分層。單側顯著性水準為**0.025**。

僅對具有確認的很好的部分反應作為最佳總反應的患者評估生化完全反應和接近完全反應。確認標準不應用于接近完全反應亞類。

¶ 出於分析的目的，在意向治療群體中但未進行微小殘留病評估的受試者將被視為具有陽性微小殘留病。

【0260】 在預先指定的亞組分析中，幾乎在所有組中均出現了傾向于艾薩妥昔單抗和卡非佐米 - 地塞米松的臨床益處（圖7）。腎損害患者中的中值無進展存活期在IKd組中未達到相比於在Kd組中為13.41個月（95% CI·4.830-未達到），其中風險比為0.273 [95% CI·0.113-0.660]。分別地，完全腎反應（在基線時eGFR < 50 ml/min/1.73 m²改善為 ≥ 60 ml/min/1.73 m²）出現在52%（IKd組）相比於30.8%（Kd組）中，並且在32.0%（IKd組）相比於7.7%（Kd組）的患者中是持久的。在老年患者（≥ 65歲）中觀察到了傾向于艾薩妥昔單抗與卡非佐米 - 地

塞米松的無進展存活期益處，包括對於 ≥ 75 歲的患者的風險比為0.244(95% CI · 0.060-1.000)。

【0261】 反應者中到第一反應的中值時間在兩組中是相似的：32天 (IKd組) 和33天 (Kd組)；IKd組中的反應持續時間更長，其中風險比為0.425 (95% CI · 0.269至0.672)。艾薩妥昔單抗加上卡非佐米 - 地塞米松延遲了到下一次治療的時間 (風險比 · 0.566 ; 95% CI · 0.380-0.841)。26.3% (IKd組) 相比於43.1% (Kd組) 的患者接受了至少一種進一步抗骨髓瘤療法，並且在接受了隨後治療的患者中，分別有21.3%和47.2%接受了達雷木單抗。使用艾薩妥昔單抗加上卡非佐米 - 地塞米松維持了健康相關生活品質，如通過QLQ-C30全球健康狀況得分所測量。

【0262】 討論

【0263】 這項隨機化3期研究結果顯示，相比於單獨卡非佐米 - 地塞米松，在患有復發性多發性骨髓瘤的患者中向卡非佐米 - 地塞米松添加艾薩妥昔單抗伴隨著無進展存活期的顯著益處。艾薩妥昔單抗組中疾病進展或死亡的風險低47%，由極低的風險比所指示 (0.531 [99% CI · 0.318-0.889])。對照組中的中值無進展存活期為19.15個月，與方案假設(19個月)和一項先前的3期試驗相一致，所述試驗在患有復發性/難治性多發性骨髓瘤的患者中評估了卡非佐米加上地塞米松相比於硼替佐米加上地塞米松在一到三個先前治療線後的功效。目前的結果表明，IKd組的優越性與表現不佳的對照組 (即Kd組) 無關。

【0264】 在IKd組中的幾乎所有亞組中均觀察到無進展存活期的益處，所述亞組包括高風險細胞遺傳學、進入研究時的國際分期系統III期、老年患者、

患有腎損害的患者、具有 ≥ 1 個先前治療線的患者、先前暴露於免疫調節藥物、先前暴露於蛋白酶體抑制劑以及先前暴露於免疫調節藥物和蛋白酶體抑制劑。重要的是，對所有患者均使用國際公認的FISH陽性截斷值對細胞遺傳學風險進行集中評估，並且所述細胞遺傳學風險對於88%的總體患者而言是結論性的。

【0265】 相比於Kd組，IKd組中的反應深度和品質更好，其中VGPR、CR、MRD陰性和CR且MRD陰性的比率更高。特別地，考慮到這些患者具有兩個(中值)先前治療線，IKd組中的MRD陰性率和CR且MRD陰性的比率非常高。另外，CR且MRD陰性的比率可能被低估了，因為CR是在沒有使用干擾測定的情況下評估的(參見例如，實例1D)。

【0266】 在患有復發性多發性骨髓瘤的患者中進行的這項研究中，相比於單獨卡非佐米-地塞米松，向卡非佐米-地塞米松添加艾薩妥昔單抗導致顯著更長的無進展存活期。艾薩妥昔單抗組中的反應深度和品質更好，包括高CR且MRD陰性比率，這是對於更好的無進展存活期和總存活期的預後因素。安全性特徵可控並且是預期的，其中心血管事件沒有增加。總之，這些結果證明，艾薩妥昔單抗加上卡非佐米-地塞米松代表了對於患有復發性多發性骨髓瘤的患者的潛在新標準護理。

【0267】 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。

【0268】 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。

【符號說明】無

【序列表】

<110> 法商賽諾菲公司(SANOFI)
美商賽諾菲-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復發性和/或難治性多發性骨髓瘤的用途

<140> 尚未分配

<141> 與此一起

<150> US 62/944,809

<151> 2019/12/06

<150> US 63/023,198

<151> 2020/05/11

<150> US 63/037,353

<151> 2020/06/10

<150> US 63/094,833

<151> 2020/10/21

<160> 11

<170> 用於Windows 4.0版的FastSEQ

<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

I887310

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>

I887310

<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

I887310

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】一種抗CD38抗體於製備治療個體之多發性骨髓瘤之用途，其中該治療包含向該個體投予有效量之該抗CD38抗體、有效量之卡非佐米(carfilzomib)和有效量之地塞米松(dexamethasone)，該抗CD38抗體包含 (a) 重鏈可變結構域 (V_H)，該重鏈可變結構域包含：包含胺基酸序列DYWMQ (SEQ ID NO: 1) 的CDR-H1、包含胺基酸序列TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2) 的CDR-H2和包含胺基酸序列GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3) 的CDR-H3，以及

(b) 輕鏈可變結構域 (V_L)，該輕鏈可變結構域包含：包含胺基酸序列KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4) 的CDR-L1、包含胺基酸序列SASYRYI (SEQ ID NO: 5) 的CDR-L2和包含胺基酸序列QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6) 的CDR-L3。

其中該抗 CD38 抗體以 10 mg/kg 的劑量投予，該卡非佐米以 20 mg/m² 或 56 mg/m² 的劑量投予，及該地塞米松以 20 mg 的劑量投予，

其中該個體接受過針對多發性骨髓瘤的至少一種先前療法，

其中該個體在開始治療時患有腎損害，並且

其中該治療改善該腎損害。

【請求項2】一種抗CD38抗體於製備治療個體之多發性骨髓瘤之用途，該治療包含向該個體投予有效量之抗CD38抗體、有效量之卡非佐米和有效量之地塞米松，該抗CD38抗體包含 (a) 重鏈可變結構域 (V_H)，該重鏈可變結構域包含：包含胺基酸序列DYWMQ (SEQ ID NO: 1) 的CDR-H1、包含胺基酸序列TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2) 的CDR-H2和包含胺基酸序列

GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3) 的CDR-H3 , 以及

(b) 輕鏈可變結構域 (V_L) , 該輕鏈可變結構域包含 : 包含胺基酸序列 KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4) 的CDR-L1、包含胺基酸序列SASYRYI (SEQ ID NO: 5) 的CDR-L2和包含胺基酸序列QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6) 的CDR-L3 ,

其中該抗 CD38 抗體以 10 mg/kg 的劑量投予 , 該卡非佐米以 20 mg/m² 或 56 mg/m² 的劑量投予 , 及該地塞米松以 20 mg 的劑量投予 ,

其中該個體接受過針對多發性骨髓瘤的至少一種先前療法 , 並且

其中 , 相較於採用有效量之卡非佐米及有效量之地塞米松但不採用該抗 CD38 抗體之治療的個體 , 該個體在治療後更可能呈現 10⁻⁵ 或更小的閾值下的微小殘留病陰性。

【請求項3】 如請求項1或2之用途 , 其中該治療延長了該個體的無進展存活期 (PFS) 及/或總存活期 (OS) 。

【請求項4】 如請求項1或2之用途 , 其中該個體接受過針對多發性骨髓瘤的 1-3種先前療法。

【請求項5】 如請求項1或2之用途 , 其中該個體接受過針對多發性骨髓瘤的多於三種先前療法。

【請求項6】 如請求項1或2之用途 , 其中該個體接受過針對多發性骨髓瘤的兩種先前療法。

【請求項7】 如請求項1或2之用途 , 其中該個體接受過針對多發性骨髓瘤的三種先前療法。

【請求項8】 如請求項1或2之用途，其中該個體接受過採用蛋白酶體抑制劑的先前療法。

【請求項9】 如請求項1或2之用途，其中該個體接受過採用免疫調節劑的先前療法。

【請求項10】 如請求項1或2之用途，其中在開始治療時，根據多發性骨髓瘤的修訂的國際分期系統（R-ISS）將該個體分類為I期或II期。

【請求項11】 如請求項1或2之用途，其中在開始治療時根據R-ISS將該個體分類為III期。

【請求項12】 如請求項1或2之用途，其中在開始治療時未根據R-ISS對該個體進行分類。

【請求項13】 如請求項1或2之用途，其中該個體具有選自以下的一種或多種細胞遺傳學異常： $\text{del}(17p)$ 、 $\text{t}(4;14)$ 和 $\text{t}(14;16)$ 。

【請求項14】 如請求項1或2之用途，其中該個體在開始治療時患有腎損害。

【請求項15】 如請求項1或2之用途，其中該個體在開始治療時為65歲至小於75歲。

【請求項16】 如請求項1或2之用途，其中該個體在開始治療時年齡為75歲或更大。

【請求項17】 如請求項1或2之用途，其中該抗CD38抗體包含：含有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的重鏈可變區（ V_H ）和含有SEQ ID NO: 7或SEQ ID NO: 9的胺基酸序列的輕鏈可變區（ V_L ）。

【請求項18】 如請求項1或2之用途，其中該抗CD38抗體是艾薩妥昔單抗

(isatuximab)。

【請求項19】 如請求項1或2之用途，其中該抗CD38抗體、該卡非佐米和該地塞米松在第一個28天周期內投予，

其中該抗 CD38 抗體在所述第一個 28 天周期的第 1、8、15 和 22 天以 10 mg/kg 的劑量投予，該卡非佐米在第一個 28 天周期的第 1 和 2 天以 20 mg/m² 的劑量投予以及在第 8、9、15 和 16 天以 56 mg/m² 的劑量投予，及該地塞米松在所述第一個 28 天周期的第 1、2、8、9、15、16、22 和 23 天以 20 mg 的劑量投予。

【請求項20】 如請求項19之用途，其中該抗CD38抗體、該卡非佐米和該地塞米松在所述第一個28天周期後的一個或多個28天周期中進一步投予，

其中該抗 CD38 抗體在該第一個 28 天周期後的一個或多個 28 天周期的第 1 和 15 天以 10 mg/kg 的劑量投予，該卡非佐米在該第一個 28 天周期後的一個或多個 28 天周期的第 1、2、8、9、15 和 16 天的每一天以 56 mg/m² 的劑量投予，及該地塞米松在該第一個 28 天周期後的一個或多個 28 天周期的第 1、2、8、9、15、16、22 和 23 天以 20 mg 的劑量投予。

【請求項21】 如請求項1或2之用途，其中該抗CD38抗體係靜脈內投予。

【請求項22】 如請求項1或2之用途，其中該個體在治療之後呈10⁻⁵或更小的閾值下的MRD陰性。

【請求項23】 一種包含抗CD38抗體的套組，該抗CD38抗體與卡非佐米和地塞米松組合用於如請求項1或2之用途治療個體之多發性骨髓瘤。

【發明圖式】

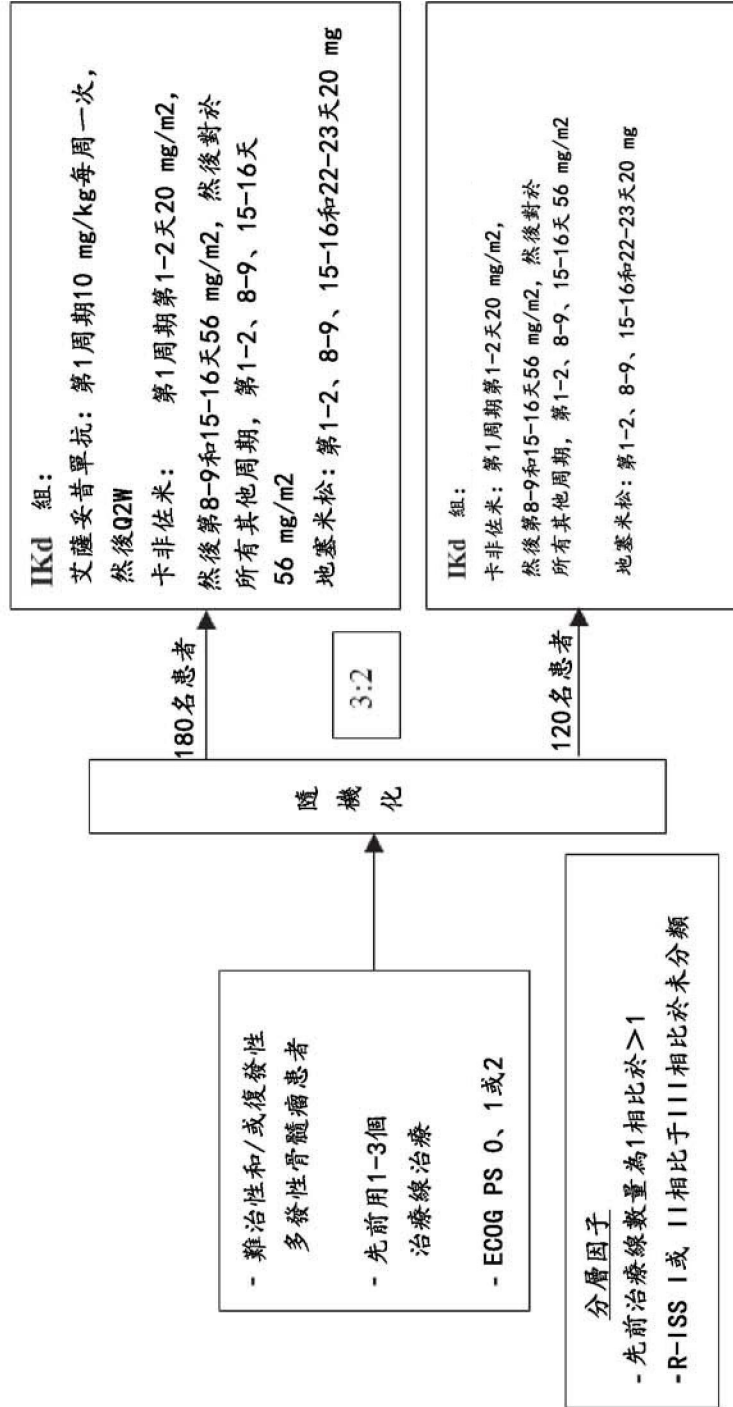
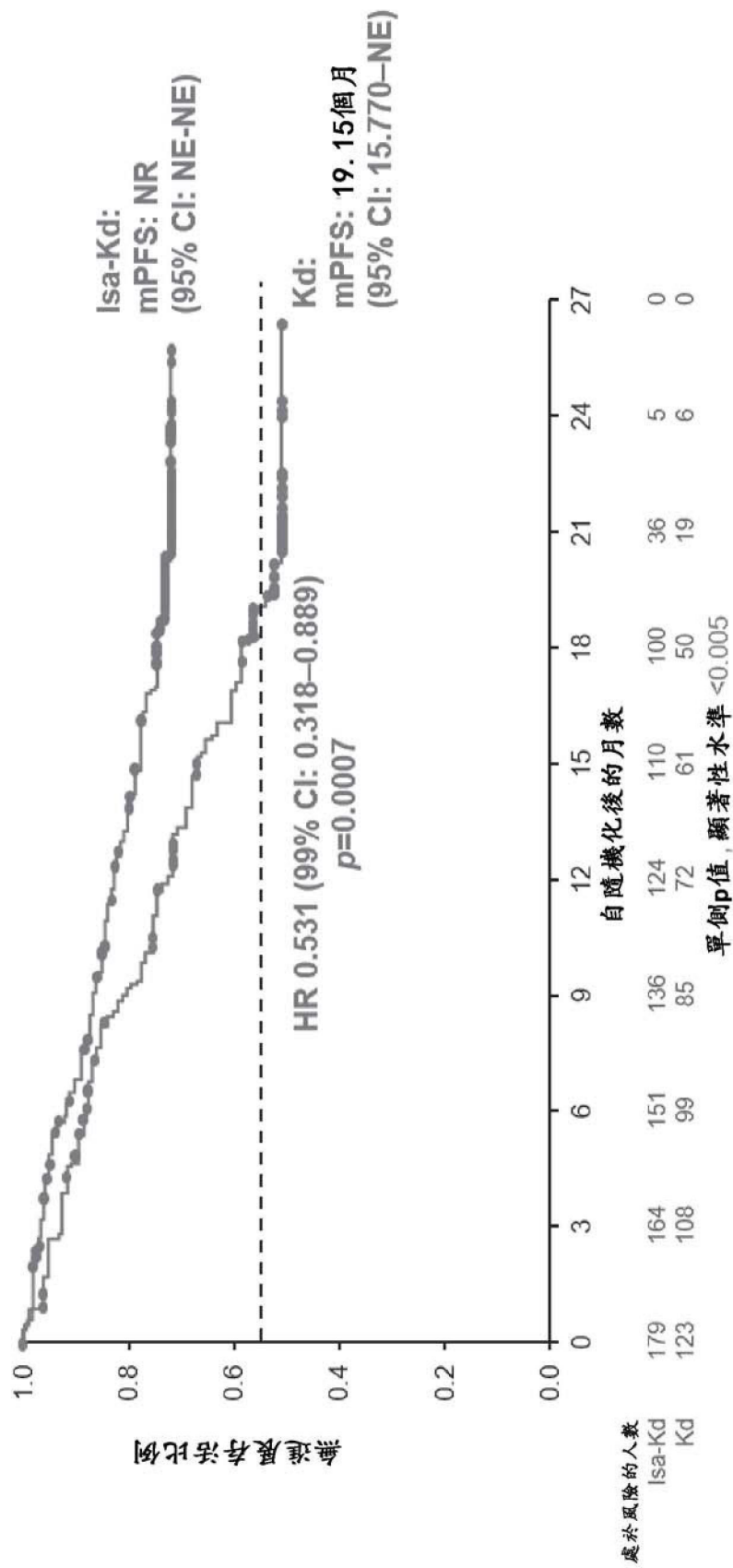
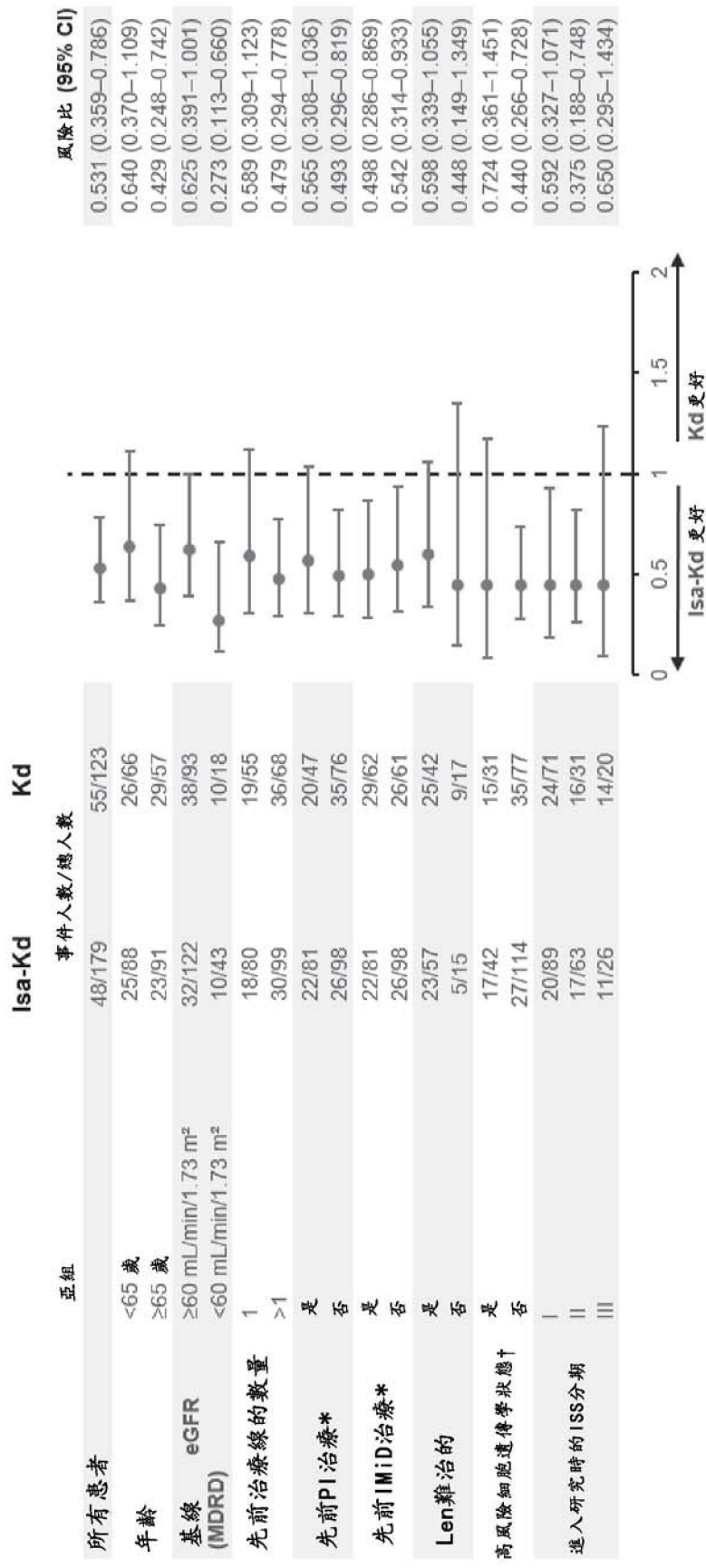


圖1



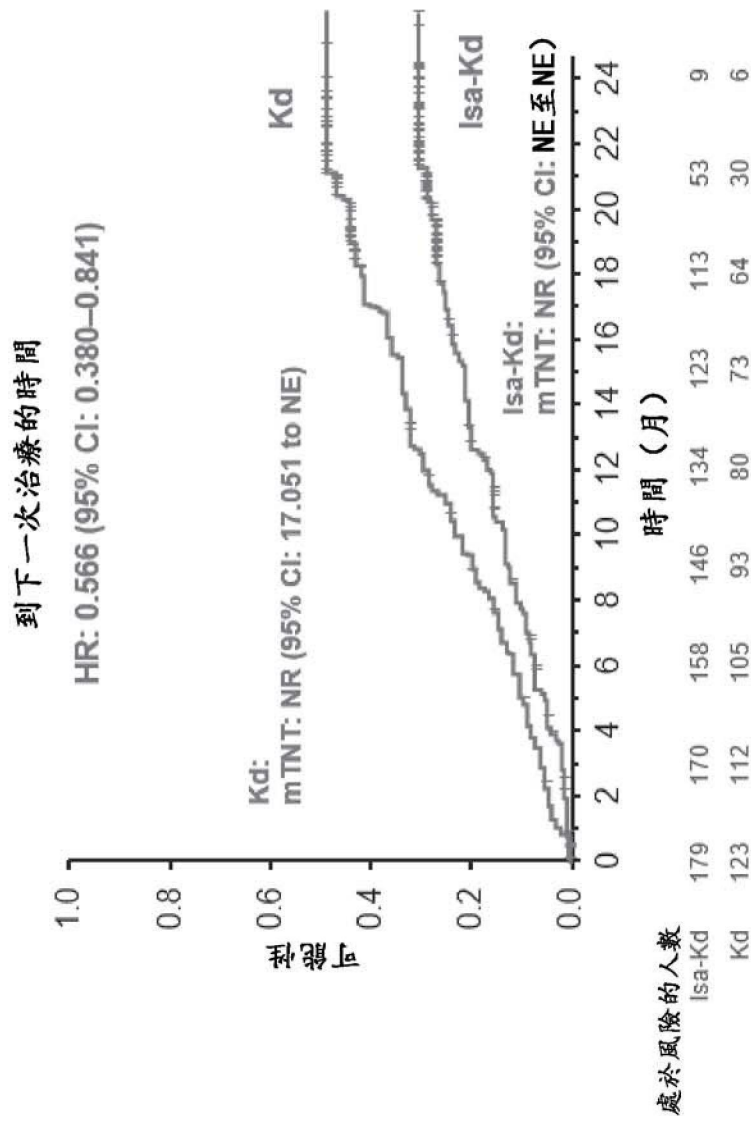
CI, 信賴區間; d, 地塞米松; HR, 風險比; IRC, 獨立審查委員會; Isa, 艾薩妥昔單抗; ITT, 意向治療; K, 卡非佐米; m, 中值; NE, 不可估計; NR, 未達到; PFS, 無進展存活期

圖3



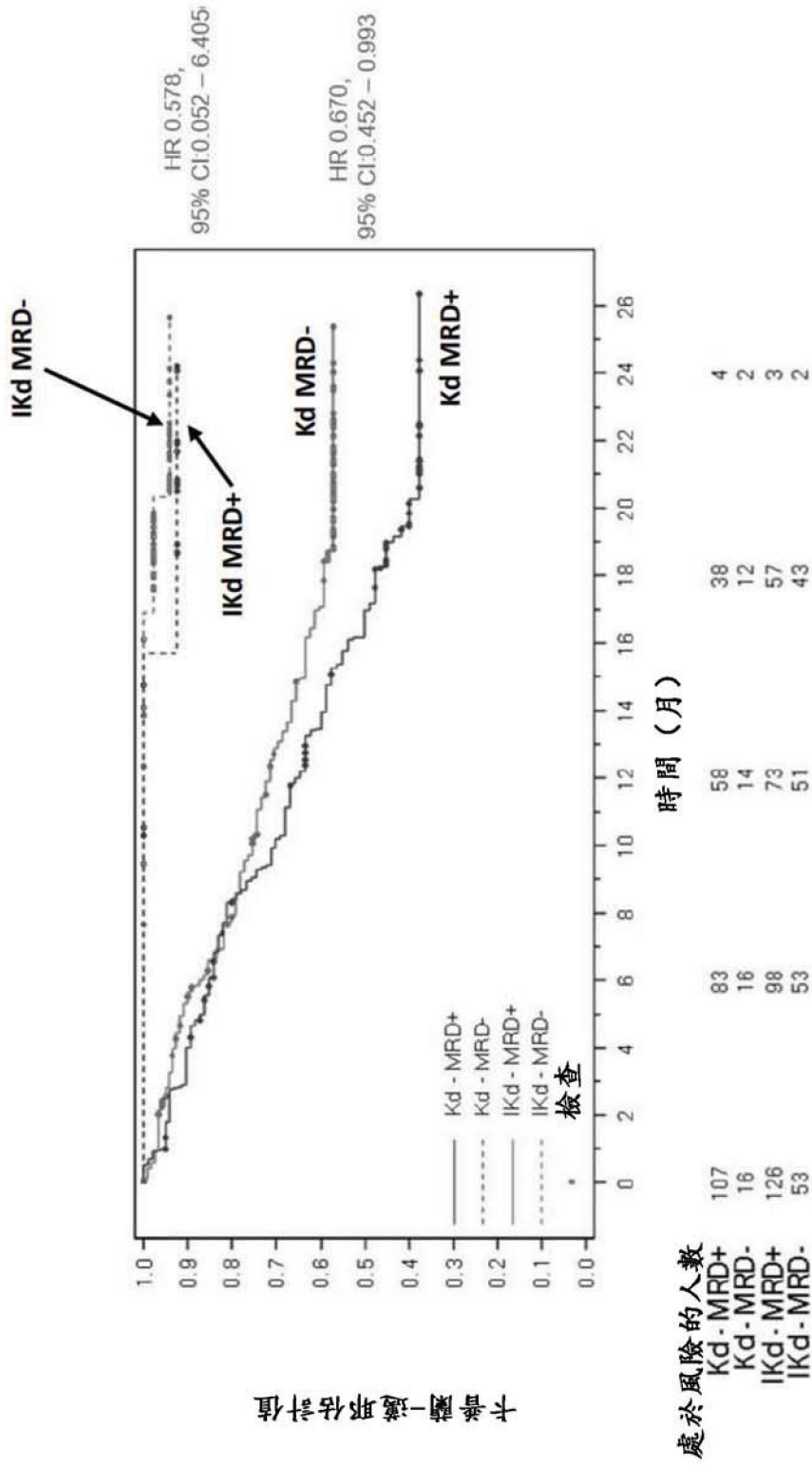
*最後一個治療線時的先前治療
 CI, 信賴區間; d, 地塞米松; eGFR, 估計的腎小球濾過率; IMiD, 免疫調節藥物; Isa, 艾薩妥昔單抗; K, 卡非佐米;
 Len, 來那度胺; MDRD, 腎臟病飲食改良; PFS, 無進展存活期; PI, 蛋白酶體抑制劑; ISS, 國際分期系統

圖 4



CI, 信賴區間; d, 地塞米松; HR, 風險比; Isa, 艾薩妥昔單抗; ITT, 意向治療; K, 卡非佐米; NE, 不可估計; NR, 未達到; TNT, 到下一次治療的時間

圖5



CI, 信賴區間; d, 地塞米松; HR, 風險比; I, 艾薩妥昔單抗; K, 卡非佐米; MRD, 微小殘留病; PFS, 無進展存活期。

圖 6

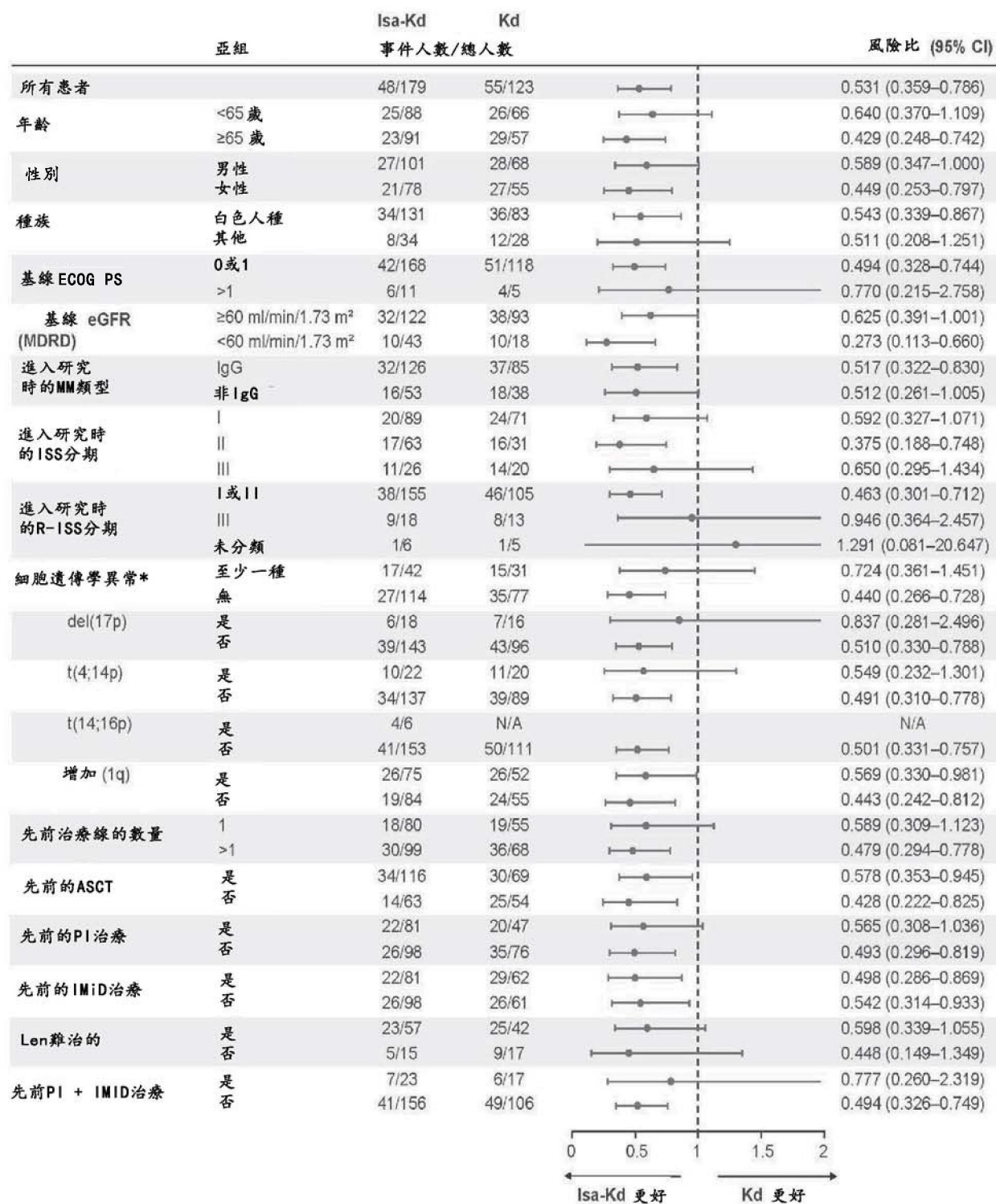


圖7