

抗CD38单克隆抗体Isatuximab治疗多发性骨髓瘤的研究进展

田闻华¹, 罗伟^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院血液科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月27日; 录用日期: 2022年6月19日; 发布日期: 2022年6月29日

摘要

多发性骨髓瘤(MM)是以浆细胞克隆性增殖为特点的血液系统恶性肿瘤, 至今仍无法彻底治愈, 约占到恶性肿瘤的1%。随着新药的研发与应用, 已可以实现MM患者的长期缓解。其中Isatuximab作为新的抗CD38单克隆抗体, 在多项对RRMM及NDMM治疗的临床研究中显示了良好的疗效与安全性。本文就Isatuximab单药或联合方案在多发性骨髓瘤的治疗上取得的研究进展作一综述。

关键词

Isatuximab, CD38, RRMM, NDMM

Research Progress of Anti-CD38 Monoclonal Antibody Isatuximab in the Treatment of Multiple Myeloma

Wenhua Tian¹, Wei Luo^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Hematology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 27th, 2022; accepted: Jun. 19th, 2022; published: Jun. 29th, 2022

Abstract

Multiple myeloma (MM) is a hematological malignancy characterized by plasma cell clonal proli-

*通讯作者。

feration, which is still not completely cured, accounting for about 1% of malignant tumors. With the development and application of new drugs, patients with MM can achieve long-term remission. Isatuximab, as a new monoclonal antibody against CD38, has shown good efficacy and safety in a number of clinical studies on RRMM and NDMM. This article reviews the progress of Isatuximab monotherapy or combination in the treatment of multiple myeloma.

Keywords

Isatuximab, CD38, RRMM, NDMM

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是以浆细胞(plasma cell)克隆性增殖为特点的血液系统恶性肿瘤, 约占到恶性肿瘤的1%, 血液系统肿瘤的10% [1]。随着世界人口老龄化的加剧, 本病也呈现逐渐增多态势[2]。MM 的临床表现包括常见的 CRAB 特征(高钙血症、骨髓瘤性肾病、贫血、溶骨性损害)及高黏滞综合征、淀粉样病变等症状。但 MM 仍属于无法治愈的严重疾病, 治疗最终目的也多为控制疾病进展、改善总体反应率(overall response rate, ORR)、延长总生存期(overall survival, OS) [3]。随着新药的研发与应用, 比如蛋白酶体抑制剂(Pis)、免疫调节药物(IMiDs)以及自体造血干细胞移植(ASCT)的成熟, MM 患者可以实现长期缓解, OS 的中位数从 3~4 年增加到了 8~9 年[4], 但疾病仍会有复发或进展的可能。这使得我们需要积极寻找新的治疗方法。近年来, 单克隆抗体 - 直接靶向肿瘤特异性细胞表面抗原的细胞免疫疗法, 已成为治疗 MM 的一个快速发展的领域。

CD38 是一种 46 kDa II 型跨膜糖蛋白, 可以被内化和脱落[5], 具有调节转移、信号转导和受体介导的粘附等功能[6]。CD38 在血液组织和非血液组织中均有表达, 如 T 细胞、树突状细胞、NK 细胞等, 而在 MM 恶性细胞上的高表达, 使其成为治疗 MM 的靶点提供了可实施性[7]。此外 CD38 也高表达于其他血液系统疾病, 如急性白血病、CML、淋巴瘤等[8] [9] [10]。CD38 对于血液系统肿瘤相关疾病有着广阔的发展前景。伊莎妥昔单抗(Isatuximab)是一种新开发靶向治疗 MM 的人源化 IgG1 嵌合单克隆抗体, 能与 CD38 上的特定表位相结合, 以诱导杀伤高表达 CD38 的 MM 恶性浆细胞。已经发现的有多种机制, 除了 CD38 经典的 Fc 依赖性机制(ADCC、ADCP 和 CDC) [11], ADCC 是主要的作用机制, Isa 还可在没有效应细胞和 Fc 交联试剂的条件下直接诱导 MM 细胞凋亡[12], 这是其他 CD38 单克隆抗体所不具备的。Isa 可通过诱导同型聚集(HA)、半胱氨酸蛋白酶依赖途径、溶酶体相关组织蛋白酶 B 和溶酶体相关膜蛋白-1 (LAMP-1)的泄漏以及活性氧的生成直接诱导 MM 细胞凋亡[12]。2020 年美国 FDA 已批准 Isatuximab 治疗 RRMM 患者[13]。

2. 药代动力学

该药呈非线性药代动力学特征[13]。静脉注射 isatuximab (每周 10 mg/kg, 连续 4 周, 后改为每 2 周一次), 达到稳定状态的中位时间需要 8 周[13]。已知的 Isatuximab 有两种平行的药物清除途径: 一种是在低药物浓度下为主的非线性靶向介导途径, 另一种是在高药物浓度下为主的非特异性线性途径[13]。在 isatuximab 有效的血浆浓度范围内占主导地位的是线性清除, 从初始治疗达到稳态, 平均下降约 50%。

在稳态下, 预计该药物从血浆中清除($\geq 99\%$)的时间为最后一次给药后的 2 个月[14]。种族、性别、年龄、肾脏及肝脏损伤对伊沙妥昔单抗的药代动力学影响较小, 故不需要任何剂量调整。但体重因素确实对药代动力学有所影响, 支持了以体重为基础的给药原理[14]。

3. 相关临床研究

3.1. Isatuximab 治疗复发难治性多发性骨髓瘤(RRMM)

在一项 I 期[15]剂量递增研究(NCT01084252)中评估了 isatuximab 单药治疗 RRMM 患者, 以期确定 isatuximab 的最大耐受剂量(MTD)。当治疗剂量达到或超过 10 mg/kg 时 ORR 为 24%, 高危患者 ORR 为 16.7%。高危与非高危患者的中位缓解期分别是 25.3 周和 36.1 周。虽然未达到 MTD, 但仍体现出 isatuximab 显著的临床活性及初步疗效。随后开展了 II 期[16] [17] 临床试验(NCT01084252), 分为两个阶段: 第一阶段药代动力学(PK)分析表明每周以 20 mg/kg 静脉输注, 共 4 次, 然后每 2 周给药的方案最佳, 选为第二阶段用药方案。第二阶段评估 Isa 单一疗法或与地塞米松(dex)联合治疗 RRMM 的疗效和安全性。共 165 名患者按照 2:1 随机分为 Isa 组和 Isa-dex 组接受治疗。研究显示, 此次联用方案可将总缓解率(ORR)从 23.9% 提高到 43.6%, 中位无进展生存期(PFS) (4.9 个月 vs 10.2 个月)明显延长。随访时间 12 个月, OS 分别为 63.5% 和 73.8%。两组安全性相似, 最常见的不良事件(AE)是输液反应(大多为 1/2 级)和血液学异常。表明地塞米松的加入可以显著提高 isatuximab 的疗效及反应深度, 为后续联合方案制定提供了依据。

在一项多中心、开放、随机的 III 期[18] [19] [20] 临床研究 ICARIA-MM (NCT02990338)中比较了 isatuximab 联用泊马度胺、地塞米松(Isa-Pd)与泊马度胺、地塞米松(Pd)治疗 RRMM 的疗效和安全性, 共纳入 307 名患者。结果显示, RRMM 患者的中位 PFS 期(中位随访 11.6 个月, 6.4 个月 vs 11.5 个月)和中位 OS 期(中位随访 35.3 个月, 17.7 个月 vs 24.6 个月)均显著延长, 表明 isatuximab 加入的 Isa-Pd 组较对照组可明显降低疾病的进展并显著延长患者生存期。最常见的 3 级及以上 AE 是中粒细胞减少、肺炎和血小板减少症等。最重要的是, 结合相关亚组分析[21]结果, Isa-Pd 方案可改善伴有相关高危因素(包括高危细胞遗传学标记物[t(4; 14)、t(14; 16)、t(14; 20)、del (17p)和或 1q21]; 肾功能不全(肌酐清除率 < 60 ml/min/1.73m²); 既往来那度胺和(或)PIs 难治; 高龄(75 岁或以上); 国际分期系统 III 期评分)的 RRMM 患者的预后, 为此类病人的治疗提供了可选择的方案。

另一项 302 人参与的大型 III 期[22] [23] 随机临床研究 IKEMA (NCT03275285), 则是比较了 isatuximab 联用卡非佐米、地塞米松(Isa-Kd)与卡非佐米、地塞米松(Kd)在 RRMM 治疗中的疗效和安全性。实验研究显示, 尽管 Isa-Kd 组和 Kd 组的 ORR 接近(87% vs 83%), PFS 和 OS 的数据也尚不完整, 但是 Isa-Kd 组的反应深度更好, 平均随访时间 20.7 个月, 疾病进展或死亡风险降低了 47%, Isa-Kd 组有 72.6% 达到非常好的部分缓解(VGPR), 39.7% 达到完全缓解(CR), MRD 阴性率为 30%, 均明显优于对照组。两组的发生首次反应的中位时间相差不大(32 天 vs 33 天), 但缓解持续时间及下一次治疗时间均显著优于对照组时长, 严重不良反应的发生率较对照组也未明显增加, Isa-Kd 组中最常见的 AE 是输液反应(45.8%)、腹泻(39.5%)、高血压(37.9%)和上呼吸道感染(37.3%)。同时对于伴有相关高危因素的患者也表现出了不错的治疗效果。与 ICARIA-MM 研究有所不同的是, 在肾功能损害亚组[24] 研究中纳入了 eGFR < 15 ml/min/1.73m² 的重度肾功能不全患者。Isa-Kd 组中位 PFS 未达到, 但不论肌酐清除率的高低, ISA-Kd 组的 ORR、VGPR、MRD(-)均高于 Kd 组。在 eGFR < 50 mL/min/1.73m² 的 Isa-Kd 组患者有 52% 观察到完全肾反应, 远多于 Kd 组的 30.8%。两组患者中发生 3 级以上 AE 率类似(79.1% vs 77.8%), Isa-Kd 组患者有 1.8% 治疗后发生终末期肾病, 低于 Kd 组患者的 2.7%。尽管接受 2 倍于 Kd 组患者的治疗周期, 但 Isa-Kd 组因不良事件导致治疗停止的发生率更低。表明在 Kd 联合 Isa 可改善肾功能不全的 PFS 和疾病反

应, 安全性可控, 并可观察到肾功能的逆转和持久的肾脏反应。在老年患者亚组[25]中比较了以 70 岁分界的 RRMM 患者(70 岁以上占 28.5%), 在两个年龄组中, Isa-Pd 组的 VGPR、CR 发生率均显著优于 Pd 组, 在 Isa-Pd 组内两个年龄组的 VGPR、CR 率则相似。在两个治疗组中, 老年患者发生 3 级以上 AE 和严重不良事件(TEAE)发生率更高, 但严重 TEAE 发生率相比并未明显增加, 表明 isatuximab 的治疗有益于改善缓解率, 无论年龄大小。总体来说, Kd 中加入 Isa 可使不同亚组的无进展生存期和疾病反应率均有所改善, 能够减少高危细胞遗传学、年龄、肾功能损害、既往难治状态等高危因素的影响。

3.2. Isatuximab 治疗新诊断多发性骨髓瘤(NDMM)

目前关于治疗 NDMM 的相关实验也在积极进行中。在一项模型研究中 Isa 联合硼替佐米表现出很强的增强作用, 为后续以 ISA 联合硼替佐米为基础的治疗方案提供了支持。其中一项 Ib 期[26]临床实验采用 isatuximab 联用(硼替佐米、环磷酰胺、地塞米松) (Isa-VCd)的四联方案治疗不符合移植条件的 NDMM 患者, 研究目的是确定 Isa 与 VCD 联合的最大耐受剂量(MTD)和推荐剂量, 并评估其安全性和疗效。结果显示 Isa-VCd 方案的耐受性良好, 15 例可评估的患者中 73%达到非常好的部分缓解(VGPR)或更好, 40%达到了完全缓解(CR), 最常见的 AE 包括输液反应、背痛、恶心、支气管炎等, 3 级以上严重不良事件为支气管痉挛等。另一项 Ib 期[27] [28] [29]临床实验(NCT02513186), 则是采用 isatuximab 联用(硼替佐米、来那度胺、地塞米松)四联方案治疗不符合移植条件的 NDMM 患者, 研究目的是评估 Isa + VRd 方案的安全性和初步疗效。A 部分实验数据显示 22 例可评估的患者中 ORR 达到 93%, 表明 Isa + VRd 方案在 NDMM 治疗中也具有良好的耐受性。B 部分实验以 Isa (10 mg/kg) 250 mL 的固定体积短时间输注给药, 联合标准剂量的 VRd, 结果显示从第三次输注开始, Isa 输注的中位持续时间降至 1.3 小时, 低于 A 部分的 2.5 小时, 46 例可评估的患者总体反应率为 97.8%, 其中 CR/sCR 率为 35.6%。最常见的 AE 包括便秘、虚弱、腹泻和周围感觉神经病变等。最常见 ≥ 3 级血液学异常是淋巴细胞减少和中性粒细胞减少。该实验证明了 Isa 联合 VRd 的短期固定容量输注方案在治疗不符合移植条件 NDMM 患者具有良好的可行性、有效性以及安全性。但随访时间短, 未能评估患者的 PFS 和 OS。

GMMG-HD7 [30]是一个随机、开放标签的 III 期临床试验, 旨在评估 isatuximab 联用(来那度胺、硼替佐米、地塞米松)方案对符合移植条件的 NDMM 患者微小残留病灶(MRD)阴性率的影响。实验的第一部分是将符合移植条件的 658 例 NDMM 患者随机分组, 分别接受 Isa-VRd 诱导和 VRd 诱导后进行 ASCT。结果显示 Isa-VRd 组比 VRd 组的 MRD 阴性率更高(分别为 50.1%和 35.6%)。虽然诱导后 RVd 组和 Isa-RVd 组的完全缓解(CR)没有较大差异(21.6% vs 24.2%), 但 Isa-RVd 组的非常好的部分缓解率(VGPR)显著升高(60.5% vs 77.3%), 疾病进展率也明显减低(4.0% vs 1.5%)。试验中 Isa-VRd 组发生 3 级及以上不良事件(AE)的概率略高(61.3% vs 63.6%), 但两者的严重不良事件(SAE)发生率未见明显差异, 最常见的 AE 包括: 不明原因(23.5% vs 23.9%)、血液和淋巴系统疾病(16.8% vs 25.8%), 感染和侵袭性疾病(10.4% vs 13.0%)、神经系统疾病(10.1% vs 8.5%)。该实验还包括第二次随机分组, 以比较 ASCT 后 Isa-R 维持组和来那度胺维持组的疗效。目前该实验还在进行中。以上试验数据表明, isatuximab 联合来那度胺、硼替佐米和地塞米松(VRd)诱导巩固治疗改善了符合移植 NDMM 患者的反应深度, MRD 阴性率更好, 安全性较好。

GMMG-CONCEPT [31] [32] (NCT03104842)是一个多中心、双臂、开放标签的 II 期临床试验, 评估 isatuximab 联用(卡非佐米、来那度胺、地塞米松) (Isa-KRd)四联方案在高危新诊断多发性骨髓瘤(HRNDMM)一线治疗中的作用。计划招募 246 名患者, 其中前 50 名可评估的患者中, 44 名患者完成了诱导, 结果显示在诱导期间所有患者(50/50)显示 ORR 为 100%, 对诱导治疗有反应, 90%患者(45/50)显示 VGPR 或更好, 46%患者(23/50)显示 CR 或 sCR。随访 24.9 个月, 显示两年 PFS 率为 75.5%, 未达到中位 PFS。实验中约 10%的患者出现 3/4 级 AE, 最常见 AE 包括中性粒细胞减少症(34.0%), 白细胞减少

症(26.0%)和血小板减少症(14.0%), 高血压(12.0%)和感染(8.0%)。isatuximab 相关的输注反应发生率为32%, 均为1级或2级。该实验还在进行中。目前试验数据表明, 在接受Isa-KRd方案治疗HRNDMM的患者中, 快速和深度缓解率符合实验预期, 安全性可控, 待关注后续实验结果。

4. 小结与展望

多发性骨髓瘤的治疗近年来取得了不错的进展, 但其复发和难治的程度也在提高, 仍然需要积极寻找新的治疗方案克服上述难题。Isatuximab 作为新的抗CD38单克隆抗体, 其单药或联合方案在RRMM或者NDMM患者的治疗上均显示出良好的耐受性和积极的疗效。但对于NDMM患者仍需进一步的临床实验加以证明其有效性及安全性。总的来说, 对于MM患者来说, 其未来应用前景是值得积极肯定的。

参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Liu, W., Liu, J., Song, Y., Wang, X., Zhou, M., Wang, L., et al. (2019) Mortality of Lymphoma and Myeloma in China, 2004-2017: An Observational Study. *Journal of Hematology & Oncology*, **12**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0706-9>
- [3] Kyle, R.A. and Rajkumar, S.V. (2014) Criteria for Diagnosis, Staging, Risk Stratification and Response Assessment of Multiple Myeloma. *Leukemia*, **28**, 980. <https://doi.org/10.1038/leu.2014.11>
- [4] Mohamad, M., Evangelos, T., Maria-Victoria, M., Cavo, M., Lejniece, S., Beksac, M., et al. (2018) Multiple Myeloma Treatment in Real-World Clinical Practice: Results of a Prospective, Multinational, Noninterventional Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, **18**, E401-E419. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.06.018>
- [5] Malavasi, F., Funaro, A., Roggero, S., Horenstein, A., Calosso, L. and Mehta, K. (1994) Human CD38: A Glycoprotein in Search of a Function. *Immunology Today*, **15**, 95-97. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-5699(94)90148-1)
- [6] Martin, T.G., Corzo, K., Chiron, M., van de Velde, H., Abbadessa, G., Campana, F., et al. (2019) Therapeutic Opportunities with Pharmacological Inhibition of CD38 with Isatuximab. *Cells*, **8**, Article No. 1522. <https://doi.org/10.3390/cells8121522>
- [7] Krejcik, J., Casneuf, T., Nijhof, I.S., Verbist, B., Bald, J., Plesner, T., et al. (2016) Daratumumab Depletes CD38⁺ Immune Regulatory Cells, Promotes T-Cell Expansion, and Skews T-Cell Repertoire in Multiple Myeloma. *Blood*, **128**, 384-394. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-12-687749>
- [8] Alizadeh, A.A., Eisen, M.B., Davis, R.E., Ma, C., Lossos, I.S., Rosenwald, A., et al. (2000) Distinct Types of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Identified by Gene Expression Profiling. *Nature*, **403**, 503-511. <https://doi.org/10.1038/35000501>
- [9] Brachtl, G., Piñón Hofbauer, J., Greil, R. and Hartmann, T.N. (2013) The Pathogenic Relevance of the Prognostic Markers CD38 and CD49d in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Annals of Hematology*, **93**, 361-374. <https://doi.org/10.1007/s00277-013-1967-y>
- [10] Keyhani, A., Huh, Y.O., Jendiroba, D., Pagliaro, L., Cortez, J., Pierce, S., et al. (2000) Increased CD38 Expression Is Associated with Favorable Prognosis in Adult Acute Leukemia. *Leukemia Research*, **24**, 153-159. [https://doi.org/10.1016/S0145-2126\(99\)00147-2](https://doi.org/10.1016/S0145-2126(99)00147-2)
- [11] Zhu, C., Song, Z., Wang, A., Srinivasan, S., Yang, G., Greco, R., et al. (2020) Isatuximab Acts through Fc-Dependent, Independent, and Direct Pathways to Kill Multiple Myeloma Cells. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 1771. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01771>
- [12] Jiang, H., Acharya, C., An, G., Zhong, M., Feng, X., Wang, L., et al. (2016) SAR650984 Directly Induces Multiple Myeloma Cell Death via Lysosomal-Associated and Apoptotic Pathways, Which Is Further Enhanced by Pomalidomide. *Leukemia*, **30**, 399-408. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.240>
- [13] Dhillon, S. (2020) Isatuximab: First Approval. *Drugs*, **80**, 905-912. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01311-1>
- [14] Fau, J.B., Cheikh, R.E., Brillac, C., Koiwai, K., Mace, N., Campana, F., et al. (2020) Drug-Disease Interaction and Time-Dependent Population Pharmacokinetics of Isatuximab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients. *CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology*, **9**, 649-658. <https://doi.org/10.1002/psp4.12561>
- [15] Martin, T., Strickland, S., Glenn, M., Charpentier, E., Guillemin, H., Hsu, K., et al. (2019) Phase I Trial of Isatuximab Monotherapy in the Treatment of Refractory Multiple Myeloma. *Blood Cancer Journal*, **9**, Article No. 41.

- <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0198-4>
- [16] Dimopoulos, M.A., Bringhen, S., Anttila, P., Capra, M., Cavo, M., Cole, C.E., *et al.* (2018) Results from a Phase II Study of Isatuximab as a Single Agent and in Combination with Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood*, **132**, 155. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-155>
- [17] Dimopoulos, M., Bringhen, S., Anttila, P., Capra, M., Cavo, M., Cole, C., *et al.* (2021) Isatuximab as Monotherapy and Combined with Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood*, **137**, 1154-1165. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008209>
- [18] Bringhen, S., Pour, L., Vorobyev, V., Vural, F., Warzocha, K., Benboubker, L., *et al.* (2021) Isatuximab plus Pomalidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma According to Prior Lines of Treatment and Refractory Status: ICARIA-MM Subgroup Analysis. *Leukemia Research*, **104**, Article ID: 106576. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2021.106576>
- [19] Richardson, P.G., Perrot, A., San-Miguel, J., Beksac, M., Spicka, I., Schjesvold, F., *et al.* (2021) MM-130: Updates from ICARIA-MM, a Phase 3 Study of Isatuximab (Isa) Plus Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone (Pd) vs Pd in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, **21**, S423-S424. [https://doi.org/10.1016/S2152-2650\(21\)01948-0](https://doi.org/10.1016/S2152-2650(21)01948-0)
- [20] Richardson, P.G., Perrot, A., San-Miguel, J., Beksac, M., Spicka, I., Leleu, X., *et al.* (2022) Isatuximab plus Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone versus Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (ICARIA-MM): Follow-Up Analysis of a Randomised, Phase 3 Study. *The Lancet Oncology*, **21**, 416-427. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00019-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00019-5)
- [21] Richardson, P.G., Harrison, S.J., Bringhen, S., Schjesvold, F., Yong, K., Campana, F., *et al.* (2021) Isatuximab for Relapsed/refractory Multiple Myeloma: Review of Key Subgroup Analyses from the Phase III ICARIA-MM Study. *Future oncology*, **17**, 4797-4812. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-0568>
- [22] Moreau, P., Dimopoulos, M.A., Mikhael, J., Yong, K., Capra, M., Facon, T., *et al.* (2021) Isatuximab, Carfilzomib, and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma (IKEMA): A Multicentre, Open-Label, Randomised Phase 3 Trial. *The Lancet*, **397**, 2361-237. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00592-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00592-4)
- [23] Martin, T., Mikhael, J., Hajek, R., Kim, K., Suzuki, K., Hulin, C., *et al.* (2020) Depth of Response and Response Kinetics of Isatuximab plus Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma: Ikema Interim Analysis. *Blood Advances*. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-137681>
- [24] Capra, M., Martin, T., Moreau, P., Baker, R., Pour, L., Min, C.K., *et al.* (2021) Isatuximab Plus Carfilzomib and Dexamethasone Versus Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma Patients with Renal Impairment: IKEMA Subgroup Analysis. *Haematologica*, **107**, 1397-1409. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279229>
- [25] Thierry, F., Philippe, M., Thomas, G., Spicka, I., Oriol, A., Koh, Y., *et al.* (2021) MM-092: Isatuximab Plus Carfilzomib and Dexamethasone versus Carfilzomib and Dexamethasone in Elderly Patients with Relapsed Multiple Myeloma: IKEMA Subgroup Analysis. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, **21**, S420. [https://doi.org/10.1016/S2152-2650\(21\)01942-X](https://doi.org/10.1016/S2152-2650(21)01942-X)
- [26] Ocio, E.M., Bringhen, S., Oliva, S., Rodriguez-Otero, P., Kanagavel, D., Oprea, C., *et al.* (2017) A Phase Ib Study of Isatuximab in Combination with Bortezomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone (VCDI) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Non-Eligible for Transplantation. *Blood*, **130**, 3160.
- [27] Ocio, E., Perrot, A., Bories, P., San-Miguel, J.F., Blau, I.W., Karlin, L., *et al.* (2021) OAB-005: Update of Safety and Efficacy of Isatuximab Short-Duration Fixed-Volume Infusion Plus Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Combined Therapy for NDMM Ineligible/with No Immediate Intent for ASCT. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, **21**, S3-S4. [https://doi.org/10.1016/S2152-2650\(21\)02079-6](https://doi.org/10.1016/S2152-2650(21)02079-6)
- [28] Ocio, E.M., Perrot, A., Bories, P., San-Miguel, J.F., Blau, I.W., Karlin, L., *et al.* (2020) Isatuximab Short-Duration Fixed-Volume Infusion Plus Bortezomib (V) Lenalidomide (R) and Dexamethasone(d) Combined Therapy for Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Results from a Phase 1b Feasibility/Safety Study. *Blood*, **136**, 15-16. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-136569>
- [29] Ocio, E.M., Otero, R., Bringhen, S., Oliva, S., Nogai, A., Attal, M., *et al.* (2018) Preliminary Results from a Phase I Study of Isatuximab (ISA) in Combination with Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone (VRd), and in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Non-Eligible for Transplant. *Blood*, **132**, 595.
- [30] Goldschmidt, H., Mai, E.K., Nievergall, E., Fenk, R., Bertsch, U., Tichy, D., *et al.* (2021) Addition of Isatuximab to Lenalidomide, Bortezomib and Dexamethasone as Induction Therapy for Newly-Diagnosed, Transplant-Eligible Multiple Myeloma Patients: The Phase III GMMG-HD7 Trial. *Blood*, **138**, Article No. 463. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-145097>
- [31] Leyboldt, L.B., Besemer, B., Asemisen, A.M., Hänel, M., Blau, I.W., Görner, M., *et al.* (2021) Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (Isa-KRd) in Front-Line Treatment of High-Risk Multiple Myeloma: Interim Analysis of the GMMG-CONCEPT Trial. *Leukemia*, **36**, 885-888. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01431-x>

-
- [32] Weisel, K., Asemissen, A.M., Besemer, B., Hänel, M., Blau, I.W., Görner, M., *et al.* (2020) Depth of Response to Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (Isa-KRd) in Front-Line Treatment of High-Risk Multiple Myeloma: Interim Analysis of the GMMG-CONCEPT Trial *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 8508.
https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8508