



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»
MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”

Διευθυντής και Επιστημονικός Υπεύθυνος
Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

**«ΤΟ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΟ ΑΝΤΙΣΩΜΑ ΕΛΟΤUΖUΜΑΒ ΣΤΟ ΜΥΕΛΩΜΑ,
ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΗ ΔΟΚΙΜΗ ΣΤΗΝ ΕΓΚΡΙΣΗ ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ»**

Μάκρας Ελευθέριος

A.M: 20170031

Μεταπτυχιακός Φοιτητής

Επιβλέπων καθηγητής ΜΔΕ κ. Ευάγγελος Τέρπος

ΑΘΗΝΑ 2019



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»
MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”

Διευθυντής και Επιστημονικός Υπεύθυνος
Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

**«ΤΟ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΟ ΑΝΤΙΣΩΜΑ ΕΛΟΤUΖUΜΑΒ ΣΤΟ ΜΥΕΛΩΜΑ,
ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΗ ΔΟΚΙΜΗ ΣΤΗΝ ΕΓΚΡΙΣΗ ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ»**

Μάκρας Ελευθέριος

A.M: 20170031

Μεταπτυχιακός Φοιτητής

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

κ. Ευάγγελος Τέρπος , καθηγητής Ιατρικής σχολής ΕΚΠΑ

κ. Ζαγούρη Φλώρα , αναπληρώτρια καθηγήτρια Ιατρικής σχολής ΕΚΠΑ

κ Γαβριατοπούλου Μαρία , επίκουρη καθηγήτρια Ιατρικής σχολής ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2019

Πρόλογος

Το πολλαπλό μυέλωμα (MM) αντιπροσωπεύει το 1% όλων των καρκίνων και το 10% όλων των αιματολογικών κακοηθειών. Η συχνότητα εμφάνισης στην Ευρώπη είναι 4,5- 6,0 / 100 000 / έτος με μέση ηλικία διάγνωσης τα 72 έτη, ενώ η θνησιμότητα είναι 4,1 / 100 000 / έτος. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με MM εξελίσσονται από το ασυμπτωματικό προ-κακόηθες στάδιο που ονομάζεται μονοκλωνική γαμαπάθεια αδιευκρίνιστης σημασίας (MGUS).

Η ελοτουζουμάμπη (elotuzumab) είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που ενεργοποιεί τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού ώστε να καταστρέψουν τα καρκινικά κύτταρα του πολλαπλού μυελώματος.

Ευχαριστίες

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέπων καθηγητή μου κ.Τέρπο Ευάγγελο τον οποίο εκτιμώ για την λαμπρή του καριέρα αλλά και για την πορεία του ως καθηγητής. Μου έδωσε τις βασικές κατευθύνσεις για την σύνταξη του μεταπτυχιακού αλλά με βοήθησε επίσης και με απαραίτητο συγγραφικό υλικό.

Ανάλογες θερμότερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω σε όλους τους καθηγητές οι οποίοι μας δίδαξαν στα τρία εξάμηνα του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Τέλος, οι μεγαλύτερες ευχαριστίες απευθύνονται στο συνάδελφο και φίλο Λοΐζο Γεώργιο για την πολύτιμη βοήθειά του και στους γονείς μου στους οποίους αφιερώνω και το μεταπτυχιακό μου. Τους ευχαριστώ από τα βάθη της καρδιάς μου διότι στάθηκαν δίπλα μου κάθε στιγμή και με ωθούσαν στο να γίνω ακόμη καλύτερος.

Περιεχόμενα	
1.0 Περίληψη.....	7
2.0 Εισαγωγή	8
2.1 Πολλαπλό Μυέλωμα.....	8
2.1.1 Επίπτωση και επιδημιολογία.....	8
2.1.2 Διάγνωση και παθολογία / μοριακή βιολογία.....	8
2.1.3 Σταδιοποίηση και αξιολόγηση κινδύνου.....	11
3.0 Πολλαπλό μυέλωμα: Θεραπεία.....	14
3.1.0 Ηλικιωμένοι ασθενείς (χωρίς μεταμόσχευση).....	14
3.1.1 Νεότεροι ασθενείς (<65 ετών ή ασθενείς ηλικίας <70 ετών σε καλή κλινική κατάσταση).....	15
3.1.2 Αγωγή σταθεροποίησης.....	16
3.1.3 Θεραπεία υποτροπιάζουσας / ανθεκτικής νόσου.....	18
3.1.4 Διαχείριση του μονήρους πλασματοκυτώματος.....	20
3.1.5 Διαχείριση λευχαιμίας από πλασματο- κύτταρα.....	21
4.0 Υποστηρικτική φροντίδα.....	21
4.1.0 Αναιμία, ανεπάρκεια μυελού των οστών και λοιμώξεις.....	22
4.1.1 Νεφρική ανεπάρκεια.....	22
4.1.2 Φλεβική θρομβοεμβολή.....	22
4.1.3 Εξατομικευμένη αγωγή.....	23
4.1.4 Παρακολούθηση, μακροπρόθεσμες συνέπειες και επιβίωση.....	23
5.0 Η οικογένεια των υποδοχέων του μορίου ενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων σηματοδότησης (SLAM).....	24
5.1 Το επιφανειακό μόριο CS1 (SLAMF7, CD319).....	25
5.2 Το αντιγόνο CS1 στο πολλαπλό μυέλωμα.....	25
6.0 Το αντι-CS1 αντίσωμα ελοτουζουμάμπη.....	26
6.1 Προκλινική ανάπτυξη του elotuzumab.....	26

6.2 Κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιούν το elotuzumab σε υποτροπιάζον/ανθεκτικό MM.....	29
6.2.1 Οι κλινικές μελέτες Φάσης I.....	29
6.2.2 Οι κλινικές μελέτες φάσης II.....	31
6.2.3 Οι κλινικές μελέτες φάσης III.....	32
6.2.4 Οι τρέχουσες κλινικές μελέτες.....	38
6.2.5 Σύγκριση της ελοτουζουμάμπης με άλλα εγκεκριμένα αντισώματα αντιμυελώματος	41
7.0 Συμπεράσματα.....	42
8.0 Βιβλιογραφία.....	43

1.0 Περίληψη

Η ελοτουζουμάμπη αποτελεί την πρώτη ανοσο- θεραπεία που του πολλαπλού μυέλωματος για υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο. Ο συνδυασμός της ελοτουζουμάμπης με βορτεζομίμπη / δεξαμεθαζόνη ή λεναλιδομίδη / δεξαμεθαζόνη, στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος παρουσίασε σημαντικά οφέλη.

Σε αυτήν την ανασκόπηση θα εξετάσουμε τα αποτελέσματα της θεραπείας με ελοτουζουμάμπη σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα όπως αποτυπώνονται από τις προκλινικές δοκιμές έως τις μελέτες φάσης III.

Abstract

Elotuzumab represents the first immune-based therapy for relapsed/refractory multiple myeloma. Combination of elotuzumab with bortezomib / dexamethasone or lenalidomide / dexamethasone in the treatment of multiple myeloma showed significant benefits. In this review, we will assess the effects of elotuzumab therapy in patients with multiple myeloma from the pre-clinical trials to Phase III studies.

2.0 Εισαγωγή

2.1 Πολλαπλό Μυέλωμα

2.1.1 Επίπτωση και επιδημιολογία

Το πολλαπλό μυέλωμα (MM) αντιπροσωπεύει το 1% όλων των καρκίνων και το 10% όλων των αιματολογικών κακοηθειών. Η συχνότητα εμφάνισης στην Ευρώπη είναι 4,5- 6,0 / 100 000 / έτος με μέση ηλικία διάγνωσης τα 72 έτη, ενώ η θνησιμότητα είναι 4,1 / 100 000 / έτος [Palumbo A et al. 2011]. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με MM εξελίσσονται από το ασυμπτωματικό προ-κακόηθες στάδιο που ονομάζεται μονοκλωνική γαμαπάθεια αδιευκρίνιστης σημασίας (MGUS). Η MGUS προχωρά σε MM με ρυθμό 1% ετησίως. Σε μερικούς ασθενείς μπορεί να αναγνωριστεί ένα ενδιάμεσο ασυμπτωματικό αλλά πιο προχωρημένο προ-κακόηθες στάδιο, το οποίο ονομάζεται έρπον MM (SMM). Το SMM προχωρεί στο μυέλωμα με ρυθμό 10% ετησίως κατά τα πρώτα 5 έτη μετά τη διάγνωση, 3% ετησίως κατά τα επόμενα 5 έτη και 1,5% ετησίως στη συνέχεια [Rajkumar SV et al. 2014].

2.1.2 Διάγνωση και παθολογία / μοριακή βιολογία

Η διάγνωση του MM βασίζεται στις ακόλουθες εξετάσεις:

- Ανίχνευση και αξιολόγηση του μονοκλωνικού (M) συστατικού με ηλεκτροφόρηση πρωτεΐνης ορού ή / και ούρων (συλλογή ούρων 24 ωρών). νεφελομετρική ποσοτικοποίηση ανοσοσφαιρινών IgG, IgA και IgM, Χαρακτηρισμός των βαριών και ελαφρών αλυσίδων με ανοσοδιέγερση. και μέτρηση ελαφράς αλύσου χωρίς ορό (FLC).
- Αξιολόγηση της διήθησης κυττάρων πλάσματος μυελού των οστών (BM): Η αναρρόφηση και / ή οι βιοψίες BM αποτελούν τις τυποποιημένες επιλογές για την αξιολόγηση του αριθμού και των χαρακτηριστικών των κυττάρων πλάσματος στο BM. Επιπλέον, το δείγμα BM μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μελέτες κυτταρογενετικής / φθορίζουσας in situ υβριδισμού (FISH) σε ανοσολογικώς αναγνωρισμένα ή ταξινομημένα κύτταρα πλάσματος και επιπλέον προσφέρει τη δυνατότητα ανοσοφαινοτυπικών και μοριακών ερευνών.
- Αξιολόγηση των βλαβών του λυτικού οστού: η αξονική τομογραφία χαμηλής δόσης (WBLD-CT) αποτελεί το νέο πρότυπο για τη διάγνωση της λυτικής νόσου. Η συμβατική ακτινογραφία μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί αν δεν είναι διαθέσιμο το WBLD-CT. Η μαγνητική τομογραφία (MRI) παρέχει περισσότερες λεπτομέρειες και συστήνεται κάθε φορά που υπάρχει υποψία συμπίεσης του νωτιαίου μυελού. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε μαγνητική τομογραφία ολόκληρου του σώματος είτε μαγνητική τομογραφία της σπονδυλικής στήλης και της λεκάνης, ανάλογα με τη διαθεσιμότητά τους, για να εκτιμηθεί η διείδυση των κυττάρων πλάσματος BM, ιδίως η παρουσία εστιακών βλαβών των οστών. Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων 18F-φθοροδεοξυγλυκόζης με CT (PET-CT) μπορεί να γίνει για την αξιολόγηση των βλαβών των οστών, ανάλογα με τη διαθεσιμότητα και τους πόρους.
- Πλήρης απαρίθμηση αιμοπεταλίων, με διαφορική κρεατινίνη ορού, κάθαρση κρεατινίνης και επίπεδο ασβεστίου.

Αυτές οι εξετάσεις επιτρέπουν τη διαφορική διάγνωση μεταξύ MM, SMM και MGUS. Τα κριτήρια για τη διάγνωση του MM ενημερώθηκαν το 2014 από την

Διεθνή Ομάδα Εργασίας Μυελώματος (IMWG) [Rajkumar SV et al. 2014]. Η διάγνωση απαιτεί 10% κλωνικά κύτταρα πλάσματος BM ή οστέινο ή εξωκυτταρικό πλάσματοκύττωμα με βιοσυσσωματώματα και οποιοδήποτε από τα ακόλουθα γεγονότα που καθορίζουν το μυέλωμα (Πίνακας 1):

- Αποδεικτικά στοιχεία βλάβης οργάνων στόχων (κριτήρια CRAB: υπερασβεστιαϊμία, νεφρική ανεπάρκεια, αναιμία ή οστικές βλάβες) που θεωρείται ότι σχετίζονται με την υποκείμενη διαταραχή των κυττάρων του πλάσματος. Αξιοσημείωτο είναι ότι η νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να καθοριστεί όχι μόνο από κρεατινίνη > 2mg / dL αλλά και από την κάθαρση της κρεατινίνης <40 mL / min [που αξιολογείται με τη μέθοδο MDRD ή τη μέθοδο CKD-EPI [Terpos E et al. 2015]. Επιπλέον, οι λυτικές αλλοιώσεις μπορούν επίσης να καθοριστούν από την CT και όχι μόνο από συμβατικές ακτίνες X.

- Όποιοσδήποτε βιοδείκτης κακοήθειας:

- 60% κλωνικά κύτταρα πλάσματος BM

- Συμμετοχή / μη εμπλοκή αναλογία FLC ορού 100

- > 1 εστιακή βλάβη σε μελέτες MRI (κάθε εστιακή βλάβη πρέπει να είναι ≥ 5 mm σε μέγεθος).

Πίνακας 1: Διαγνωστικά κριτήρια διαταραχής πλασματο- κυττάρων. [Rajkumar SV et al. 2014]

Διαταραχή πλασματο- κυττάρων	Ορισμός
Έρπον MM	Και τα δύο κριτήρια πρέπει να πληρούνται: -Πρωτεΐνη M ορού (IgG ή IgA) ≥ 30 g / L ή πρωτεΐνη M ούρων ≥ 500 mg ανά 24 h και / ή κλωνικά κύτταρα πλάσματος BM 10% - 60% -Απουσία συμβάντων που καθορίζουν το μυέλωμα ή αμυλοείδωση
MM	Κλωνικά κύτταρα πλάσματος BM $\geq 10\%$ ή αποδεδειγμένα με βιοψία οστικά ή εξωμυελικά πλασματοκύτταρα και ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα συμβάντα που καθορίζουν το μυέλωμα: •Βλάβη οργάνου στόχου που μπορεί να αποδοθεί σε υποκείμενη διαταραχή πολλαπλασιασμού κυττάρων πλάσματος, συγκεκριμένα: - Υπερασβεστιαμία: ασβέστιο ορού $> 0.25\text{mmol} / \text{L}$ ($> 1\text{mg} / \text{dL}$) υψηλότερο από το ανώτερο φυσιολογικό όριο ή $> 2.75\text{mmol} / \text{L}$ ($> 11\text{mg} / \text{dL}$) - Νεφρική ανεπάρκεια: CrCl <40 mL / min ή κρεατινίνη ορού > 177 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (> 2 mg / dL) - Αναιμία: Τιμή της αιμοσφαιρίνης > 20 g / L κάτω από το κατώτατο όριο φυσιολογικής ή η τιμή αιμοσφαιρίνης <100 g / L - Οστικές βλάβες: μία ή περισσότερες οστεολυτικές αλλοιώσεις στην ακτινογραφία οστών, CT ή PET-CT • Οποιοσδήποτε από τους ακόλουθους βιοδείκτες κακοήθειας: - $\geq 60\%$ κλωνικά κύτταρα πλάσματος BM - Λόγος εμπλεκόμενης / μη εμπλεκόμενης ελαφριάς αλύσου ορού ≥ 100 - > 1 εστιακή βλάβη σε μελέτες μαγνητικής τομογραφίας (κάθε εστιακή βλάβη πρέπει να έχει μέγεθος 5mm).

MM: πολλαπλό μυέλωμα, CT: Αξονική τομογραφία, MB: Μυελός των οστών, CrCl: κάθαρση της κρεατινίνης, PET-CT: τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων

2.1.3 Σταδιοποίηση και αξιολόγηση κινδύνου

Η πορεία του MM είναι μεταβλητή και η κλινική του συμπεριφορά είναι αξιοσημείωτα ετερογενής. Διάφορες μελέτες έχουν εντοπίσει προγνωστικούς παράγοντες που είναι ικανοί να προβλέψουν αυτή την ετερογένεια στην επιβίωση όπως: η β2-μικροσφαιρίνη ορού, η αλβουμίνη, η πρωτεΐνη C-αντιδρώσα και η γαλακτική δευδρογονάση (LDH).

Το Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS), (ταξινόμηση σε τρία στάδια Πίνακας 2), βασίζεται στον συνδυασμό των επιπέδων β2-μικροσφαιρίνης και της λευκωματίνης στον ορό. Το ISS στάδιο III συνδέεται με τα φτωχότερα αποτελέσματα [Greipp PR et al. 2005].

Η κυτταρογενετική, η οποία αξιολογείται από το FISH, αποτελεί μείζον προγνωστικό παράγοντα. Τρεις επαναλαμβανόμενες γενετικές ανωμαλίες, η t (4, 14), η διαγραφή (17p) και η t (14; 16), σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση. Οι ανωμαλίες του χρωμοσώματος 1 αποτελούν επίσης αρνητικό προγνωστικό παράγοντα [Sonneveld P et al 2016].

Πίνακας 2: Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS) πολλαπλού μυελώματος [Greipp PR et al. 2005]

Στάδιο	Κριτήρια
I	β2M ορού <3,5 mg / mL και αλβουμίνη ορού 3,5 g / dL
II	Όχι στάδιο I ή III
III	β2M ορού ≥5 mg / mL

β2M: β2-μικροσφαιρίνη

Ο συνδυασμός του FISH και του LDH, μαζί με το στάδιο ISS, μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την προγνωστική εκτίμηση όσον αφορά την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και τη συνολική επιβίωση (OS), σύμφωνα με αυτό το νέο και αναθεωρημένο διεθνές σύστημα σταδιοποίησης (R- ISS) (Πίνακας 3) [Palumbo A et al. 2015]. Το διάμεσο PFS ήταν 66 μήνες για τους ασθενείς με R-ISS στάδιο I, 42 μήνες για τους ασθενείς με R-ISS στάδιο II και 29 μήνες για ασθενείς με στάδιο III R-ISS. Η 5ετής επιβίωση ήταν 82% για το στάδιο I R-ISS, 62% για το στάδιο II του R-ISS και 40% για το στάδιο III του R-ISS. Ο διάμεσος χρόνος OS δεν επιτεύχθηκε για τους ασθενείς με στάδιο I-R ISS και ήταν 83 και 43 μήνες για τους ασθενείς σταδίου II και R-ISS στάδιο III, αντίστοιχα [Palumbo A et al. 2015].

Το προφίλ γονιδιακής έκφρασης μπορεί να διαχωρίσει τους ασθενείς με τυπική ασθένεια ή ασθένεια υψηλού κινδύνου, αλλά αυτή η εξέταση δεν έχει ακόμη καθιερωθεί στην καθημέρα κλινική πράξη.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με μυέλωμα αποτελούν μια ετερογενή ομάδα και οι στρατηγικές αξιολόγησης θα πρέπει να εξετάζονται πριν από την έναρξη της θεραπείας για τον προσδιορισμό του προφίλ του ασθενούς ανάλογα με την κλινική τους κατάσταση. Το IMWG πρότεινε μια βαθμολογία (ένα σύστημα βαθμολόγησης με βάση την ηλικία, τις συνοσηρότητες και τις γνωστική και φυσική τους κατάσταση) που προβλέπουν τη θνησιμότητα και τον κίνδυνο τοξικότητας σε αυτή την ομάδα ασθενών [Palumbo A et al. 2015].

Πίνακας 3: Τυποποιημένοι παράγοντες κινδύνου για το MM και η αναθεωρημένη κατάταξη ISS. [Palumbo A et al. 2015]

Προγνωστικός παράγοντας	Κριτήρια
ISS κατάταξη	
I	$\beta 2M$ ορού $<3,5$ mg / L, αλβουμίνη ορού $\geq 3,5$ g / dL
II	Όχι στάδιο I ή III
III	$\beta 2M$ ορού ≥ 5 mg / mL
CA απο iFISH	
Υψηλού κινδύνου	Παρουσία del (17p) και / ή μετατόπιση t (4; 14) και / ή μετατόπιση t (14, 16)
Κλασικού κινδύνου	Όχι υψηλού κινδύνου CA
LDH	
Φυσιολογική	LDH ορού $<$ το ανώτερο φυσιολογικό όριο
Υψηλή	LDH ορού $>$ το ανώτερο φυσιολογικό όριο
Νέο μοντέλο διαστρωμάτωσης κινδύνου του MM	
R-ISS κατάταξη	
I	Στάδιο ISS I συν το πρότυπο κινδύνου CA από το iFISH συν φυσιολογική LDH ορού
II	Όχι R-ISS στάδιο I ή III
III	ISS στάδιο III και είτε υψηλού κινδύνου CA από iFISH είτε υψηλή LDH ορού.

$\beta 2M$: $\beta 2$ -μικροσφαιρίνη, CA: χρωμοσωμικές ανωμαλίες, iFISH: ενδοφλέβια φθορίζουσα in situ υβριδοποίηση, ISS: Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης, LDH: γαλακτική αφυδρογονάση, MM: πολλαπλό μυέλωμα, R-ISS: αναθεωρημένο Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης.

3.0 Πολλαπλό μνέλωμα: Θεραπεία

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά σε όλους τους ασθενείς με MM σύμφωνα με τον επικαιροποιημένο ορισμό που πρότεινε το IMWG το 2014 [Rajkumar SV et al. 2014]. Οι θεραπευτικές αγωγές της πρώτης γραμμής φαίνονται στο Σχήμα 1.

3.1.0 Ηλικιωμένοι ασθενείς (χωρίς μεταμόσχευση).

Δύο ακόλουθες επιλογές συστήνονται βάσει δεδομένων από τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης III [I, A]: Ο συνδυασμός βορτεζομίμπης (χορηγούμενη υποδόρια) / μελφαλάνης / πρεδνισόνης (VMP) [San Miguel JF et al. 2008] ή λεναλιδομίδης μαζί με χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης (Rd) [Benboubker L et al. 2014]. Τόσο το VMP όσο και το Rd εγκρίνονται στο πλαίσιο αυτό από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA). Το Rd εγκρίνεται μέχρι την πρόοδο της νόσου. Ο συνδυασμός μελφαλάνης / πρεδνιζόνης / θαλιδομίδης (MPT) [Fayers PM et al. 2011] έχει επίσης εγκριθεί από το EMA, αλλά είναι κατώτερη από την Rd ως προς την PFS και την OS [Benboubker L et al. 2014]. Ο συνδυασμός βορτεζομυκλοκυκλοφωσφαμίδης και η δεξαμεθαζόνης (VCD) δεν έχουν εγκριθεί από τον EMA (δεν υπάρχουν μελέτες), αλλά χρησιμοποιούνται ευρέως με υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης και παρατεταμένης PFS [III, A] [Moreau P et al. 2015]. Το Rd έχει πρόσφατα συγκριθεί προοπτικά με την Rd συν βορτεζομίμπη (VRd) και η προσθήκη βορτεζομίμπης, είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική βελτίωση του PFS και OS με αποδεκτό προφίλ κινδύνου-οφέλους [Durie BG et al. 2017]. Ωστόσο, αυτός ο τριπλός συνδυασμός δεν έχει ακόμη εγκριθεί από τον EMA. Η Βενδαμουστίνη συγχρηγούμενη με την πρεδνιζόνη έχει επίσης εγκριθεί από τον EMA σε ασθενείς που έχουν κλινική νευροπάθεια τη στιγμή της διάγνωσης, αποκλείοντας τη χρήση θαλιδομίδης σύμφωνα με το σχήμα MPT ή βορτεζομίμπη σύμφωνα με το σχήμα VMP [II, C] [Poˆnisch W et al. 2006]. Ο συνδυασμός μελφαλάνης / πρεδνιζόνης / λεναλιδομίδης (MPR) έχει αξιολογηθεί σε δύο προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες έναντι της μελφαλάνης και της πρεδνιζόνης (MP) [Palumbo A et al. 2012] και έναντι της MPT [Zweegman S et al. 2016], αλλά η MPR δεν ήταν ανώτερη από τους άλλους συνδυασμούς [II, C]. Αυτός ο τριπλός συνδυασμός εγκεκριμένος από τον EMA δεν χρησιμοποιείται συστηματικά και δεν μπορεί να θεωρηθεί ως πρότυπο φροντίδας.

Ο συνδυασμός κυκλοφωσφαμίδης / θαλιδομίδης / δεξαμεθαζόνης (CTD) έχει επίσης συγκριθεί με το MP και είναι ανώτερη όσον αφορά τα ποσοστά ανταπόκρισης, αλλά δεν επιφέρει ένα σαφές πλεονέκτημα επιβίωσης έναντι του MP [II, C] [Morgan GJ et al 2011].

3.1.1 Νεότεροι ασθενείς (<65 ετών ή ασθενείς ηλικίας <70 ετών σε καλή κλινική κατάσταση).

Για τους ασθενείς που βρίσκονται σε καλή κλινική κατάσταση (π.χ. ασθενείς με καλό λειτουργικό στάδιο), χορηγείται θεραπεία υψηλής δόσης (HDT) με μεταμόσχευση αυτόλογων αρχέγονων κυττάρων (ASCT) [2, B] [Moreau P et al. 2015]. Δύο πρόσφατες μελέτες φάσης III που συνέκριναν τη θεραπεία πρώτης γραμμής ASCT έναντι ASCT κατά τη στιγμή της πρώτης υποτροπής έδειξαν ότι το PFS βελτιώθηκε στο σκέλος της ASCT [Attal M et al 2015, Cavo M et al 2016]. Τα ποσοστά ανταπόκρισης στην θεραπεία έχουν αυξηθεί σημαντικά με τη χρήση νέων συνδυασμών. Η βορτεζομιδεξαμεθαζόνη, η οποία είναι ανώτερη από την κλασσική δοσολογία VAD (βινκριστίνη, δοξορουβικίνη και υψηλή δόση δεξαμεθαζόνης) [II, B], αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας πριν από την ASCT [Moreau P et al. 2015]. Η προσθήκη ενός τρίτου παράγοντα στη βορτεζομιδεξαμεθαζόνη, π.χ. η θαλιδομίδη (VTD), η δοξορουβικίνη (PAD), η λεναλιδομίδη (RVD) ή η κυκλοφωσφαμίδη (VCD), έδειξαν υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης στις μελέτες φάσης II [14]. Τρεις προοπτικές μελέτες έχουν ήδη αποδείξει ότι το VTD είναι ανώτερο από το συνδυασμό θαλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη (TD) ή από τη βορτεζομιδη-δεξαμεθαζόνη [I, A] [Moreau P et al. 2015].

Δύο προοπτικές μελέτες συνέκριναν το συνδυασμό VCD έναντι του PAD [II, B] [22] και το VTD έναντι του VCD [II, B] [Moreau P et al. 2016]. Η πρώτη έδειξε ότι τα VCD και PAD ήταν εξίσου αποτελεσματικά όσον αφορά την ανταπόκριση και ότι το VCD ήταν λιγότερο τοξικό. Η δεύτερη έδειξε ότι το VTD είναι το πιο αποτελεσματικό σχήμα σε σύγκριση με το VCD όσον αφορά τα ποσοστά μερικής ανταπόκρισης, αλλά συνδέθηκε με υψηλότερο ποσοστό περιφερικής νευροπάθειας. Με βάση τα ποσοστά ανταπόκρισης, και το PFS ως δείκτες για την έκβαση, οι συνδυασμοί τριών φαρμάκων που περιλαμβάνουν τουλάχιστον βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη αποτελούν σήμερα το πρότυπο περίθαλψης πριν από την ASCT [Moreau P et al. 2015]. Στην Ευρώπη, τα VTD και VCD είναι τα πλέον προτιμώμενα σχήματα [Moreau P et al. 2015]. Η RVD, όταν εγκριθεί, πιθανότατα θα χρησιμοποιηθεί ευρέως [20]. Η καρφιλζομιβλεναλιδομίδη και η δεξαμεθαζόνη (KRd) [Korde N et al. 2015], που επί του παρόντος αξιολογούνται σε τρέχουσες μελέτες φάσης III, συνδέονται με υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης, αλλά προς το παρόν εγκρίνονται μόνο για τη θεραπεία υποτροπής του MM. Πριν τη συλλογή βλαστοκυττάρων, συνιστώνται τέσσερις έως έξι κύκλοι θεραπείας.

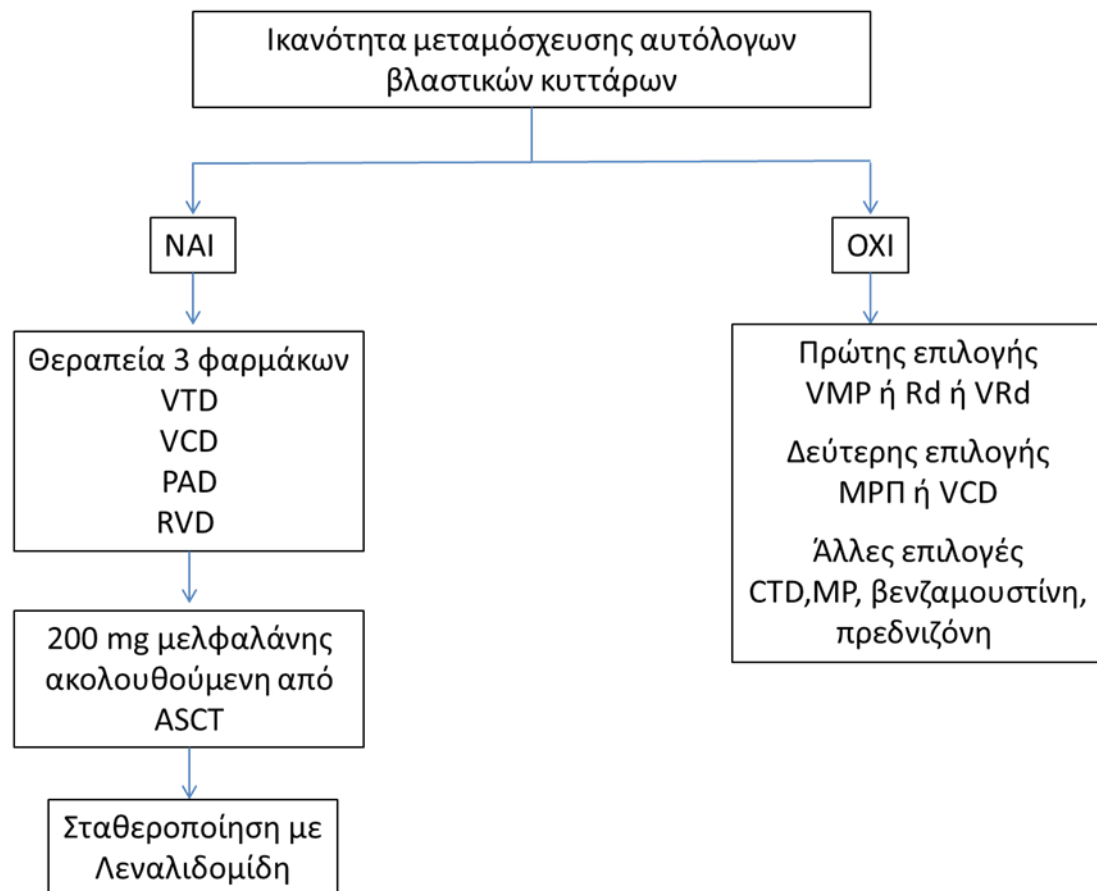
Η μελφαλάνη [200 mg / m² (ενδοφλέβια)] αποτελεί το πρότυπο προπαρασκευαστικό σχήμα πριν από την ASCT [II, B] [Moreau P et al. 2002]. Τα προγονικά κύτταρα περιφερικού αίματος αποτελούν την προτιμώμενη πηγή βλαστικών κυττάρων, αντί για BM [III, B] [Moreau P et al. 2015].

Η συνεχόμενη ASCT αξιολογήθηκε πριν από την εποχή εμφάνισης των νέων παραγόντων. Το όφελος από τη συνεχόμενη ASCT παρατηρήθηκε σε ασθενείς που δεν πέτυχαν πολύ καλή μερική ανταπόκριση μετά την πρώτη ASCT [Moreau P et al. 2015]. Σε μια πρόσφατη μελέτη από την Ολλανδία και τη Γερμανία (μελέτη HOVON-65 / GMMG-HD4), στο πλαίσιο της θεραπείας συντήρησης με βορτεζομίδη, το OS ήταν καλύτερο στην ομάδα GMMG (συνεχόμενη ASCT) σε αντίθεση με την ομάδα HOVON) [Sonneveld P et al. 2012]. Η πρόσφατη μελέτη EMN02 / H095 συνέκρινε τη μονή θεραπεία έναντι της ASDT σε δύο επίπεδα. Το PFS βελτιώθηκε στο σκέλος της συνεχόμενης ASCT [Cavo M et al. 2016].

3.1.2 Αγωγή σταθεροποίησης

Σύμφωνα με αρκετές μελέτες, η αγωγή σταθεροποίησης βελτιώνει το βάθος της ανταπόκρισης [Moreau P et al. 2015]. Ωστόσο, με την εισαγωγή νέων ουσιών που βασίζονται στη θαλιδομίδη ή τη λεναλιδομίδη, παρατηρείται παράταση του PFS [I, A] [Moreau P et al. 2015]. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση βασισμένη δεδομένα άνω των 1200 ασθενών, έδειξε ότι η αγωγή συντήρησης με λεναλιδομίδη μετά από ASCT συνδέεται με συνολικό όφελος OS άνω των δύο ετών [I, A] [Attal M et al. 2016]. Τον Φεβρουάριο του 2017, ο EMA ενέκρινε τη λεναλιδομίδη ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία συντήρησης ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσθέντα MM που έχουν υποβληθεί σε ASCT. Η αγωγή συντήρησης βορτεζομίμης αξιολογήθηκε επίσης κατά τη διάρκεια μιας διετούς μελέτης και συσχετίστηκε με όφελος επιβίωσης έναντι της θαλιδομίδης [Sonneveld P et al. 2012].

Σχήμα 1: Θεραπεία πρώτης γραμμής του συμπτωματικού ασθενή με πολλαπλό μυέλωμα εκτός κλινικών μελετών. [Moreau P et al. 2015, Sonneveld P et al. 2012]



CTD: κυκλοφωσφαμίδη, θαλιδομίδη, δεξαμεθαζόνη. MP: μελφαλάνη, πρεδνιζόνη. MPT: μελφαλάνη, πρεδνιζόνη, θαλιδομίδη. PAD: βορτεζομίμη, δοξορουβικίνη, δεξαμεθαζόνη, Rd: λεναλιδομίδη, χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης. RVD: λεναλιδομίδη, βορτεζομίμη, δεξαμεθαζόνη. VCD: βορτεζομίμη, κυκλοφωσφαμίδη, δεξαμεθαζόνη. VMP: βορτεζομίμη, μελφαλάνη, πρεδνιζόνη. VRd: λεναλιδομίδη, χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης, βορτεζομίμη. VTD: βορτεζομίμη, θαλιδομίδη, δεξαμεθαζόνη

3.1.3 Θεραπεία υποτροπιάζουσας / ανθεκτικής νόσου

Η επιλογή της θεραπείας σε περίπτωση υποτροπής εξαρτάται από διάφορες παραμέτρους όπως η ηλικία, το μέγεθος της υποτροπής, οι συννοσηρότητες, ο τύπος, η αποτελεσματικότητα και η ανοχή της προηγούμενης θεραπείας, ο αριθμός των προηγούμενων θεραπευτικών γραμμών, οι διαθέσιμες εναλλακτικές επιλογές θεραπείας, το διάστημα από την τελευταία η θεραπεία και ο τύπος υποτροπής (π.χ. κλινική έναντι βιοχημικής υποτροπής (στην περίπτωση της βιοχημικής υποτροπής, η θεραπεία μπορεί να καθυστερήσει) [Laubach J et al. 2016].

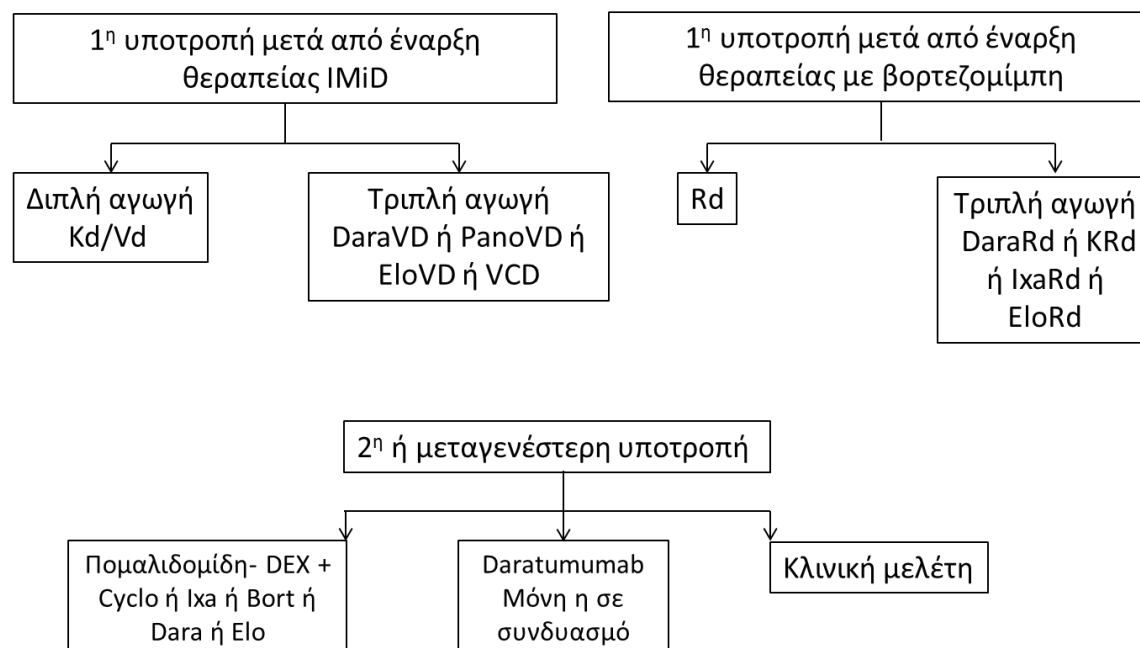
Μέχρι το 2015, ο EMA είχε εγκρίνει, τη στιγμή της πρώτης υποτροπής και πέραν αυτής, τη λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη [I, A] και βορτεζομίμη, είτε μόνη της ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη δοξορουβικίνη [I, A]. Παρόλα αυτά, η βορτεζομίμη χρησιμοποιείται κυρίως σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη στη ρύθμιση υποτροπής [Laubach J et al. 2016].

Το 2015 και το 2016, βάσει των αποτελεσμάτων προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών φάσης III, εγκρίθηκαν νέοι συνδυασμοί τριπλών συνδυασμών από τον EMA. Ο αναστολέας panobinostat, ένας αναστολέας panHDAC, σε συνδυασμό με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη, ενδείκνυται τώρα για τη θεραπεία ασθενών με υποτροπιάζον / ανθεκτικό MM οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον δύο προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα περιλαμβανομένων της βορτεζομίμης και ενός ανοσορρυθμιστικού παράγοντα [II, C] [San-Miguel JF et al. 2014]. Η καρφλιζομίμη, ο δεύτερος στην τάξη αναστολέας πρωτεάσης, έχει επίσης εγκριθεί με δόση 27 mg / m² σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη για τη θεραπεία ασθενών με MM που έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία [II, A] [Stewart AK et al. 2015]. Η καρφλιζομίμη έχει επίσης εγκριθεί με τη δόση των 56 mg / m² σε συνδυασμό με μόνο τη δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς με τουλάχιστον μία γραμμή προηγούμενης θεραπείας [II, A] [Dimopoulos MA et al. 2016]. Η ελοτουζουμάμη, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει το SLAM-F7, έχει επίσης εγκριθεί σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη για τη θεραπεία ασθενών με MM που έλαβαν τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία [II, B] [Lonial S et al. 2015]. Η ιμαζομίμη, ο πρώτος από του στόματος αναστολέας πρωτεασώματος, σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, επίσης εγκρίθηκε από το EMA το 2016 σε ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία προηγούμενη γραμμή θεραπείας [II, A] [Moreau P et al. 2016].

Σε ασθένεια πολύ προχωρημένου σταδίου, δύο άλλα φάρμακα έχουν εγκριθεί για την αντιμετώπιση του υποτροπιάζοντος MM. Η πομαλιδομίδη, το τρίτο στην κατηγορία IMiD, σε συνδυασμό με χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης, εγκρίνεται σε ασθενείς που έχουν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης και της λεναλιδομίδης και της βορτεζομίμης, στους οποίους η ασθένεια προχώρησε μετά από τη θεραπεία με αυτά τα φάρμακα [II, A] [San Miguel J et al. 2013]. Το

Daratumumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει το CD38, επίσης εγκρίθηκε πρόσφατα για τη θεραπεία ενηλίκων με υποτροπιάζουσα / ανθεκτική MM, εάν η προηγούμενη θεραπεία περιελάμβανε έναν αναστολέα πρωτεάσης και έναν ανοσορυθμιστικό παράγοντα και η ασθένεια επιδεινώθηκε μετά την αγωγή [II, A] [Usmani SZ et al. 2016]. Το daratumumab έδειξε επίσης σημαντική αποτελεσματικότητα σε πρώιμα στάδια της νόσου, σε ασθενείς με πρώτη υποτροπή και μετά απο συνδυασμό με βορτεζομίμη-δεξαμεθαζόνη [II, A] [Palumbo A et al. 2016] ή λεναλιδομίδη-δεξαμεθαζόνη [II, A] [Dimopoulos MA et al. 2016] σε δύο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες φάσης III . Αυτοί οι δύο νέοι τριπλοί συνδυασμοί μπορούν να θεωρηθούν στο εγγύς μέλλον ως πρότυπα περίθαλψης, στην περίπτωση που εγκριθούν. Σε νέους ασθενείς, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης δεύτερης ASCT, υπό τον όρο ότι ο ασθενής ανταποκρίθηκε καλά στην προηγούμενη ASCT και είχε PFS άνω των 24 μηνών [Giralt S et al. 2015]. Σε περίπτωση υποτροπής, η αλλογενής SCT πρέπει να χορηγείται μόνο στα πλαίσια κλινικών μελετών. Η θεραπεία της υποτροπής παρουσιάζεται στο Σχήμα 2.

Σχήμα 2: θεραπεία υποτροπής του πολλαπλού μυελώματος. [Laubach J et al. 2016]



Bort: βορτεζομίμη, Cyclo: κυκλοφωσφαμίδη, Dara: daratumumab, DaraRd: daratumumab, λεναλιδομίδη, χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης, DaraVD: daratumumab, βορτεζομίμη, δεξαμεθαζόνη, Dex: dexamethasone, Elo: ελοτουζουμάμη, EloRd: ελοτουζουμάμη, λεναλιδομίδη, χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης, EloVD: ελοτουζουμάμη, βορτεζομίμη, δεξαμεθαζόνη, IMiD: ανοσοδιαμορφωτικό φάρμακο, Ixa: ισοξαμίμη, IxaRd: ισοξαμίμη, λεναλιδομίδη, χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης, Kd: carfilzomib, χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης, KRd: carfilzomib, λεναλιδομίδη, χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης, PanoVD: πανοβινοστάτης, βορτεζομίμη, δεξαμεθαζόνη, Rd: λεναλιδομίδη, χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης, VCD: βορτεζομίμη, κυκλοφωσφαμίδη, δεξαμεθαζόνη, Vd: βορτεζομίμη, χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης

3.1.4 Διαχείριση του μονήρους πλάσματοκυτώματος

Τα διαγνωστικά κριτήρια απαιτούν την ύπαρξη ιστολογικά επιβεβαιωμένου μονήρους όγκου πλάσματο- κύτταρα απουσία διήθησης BM και συμπτωμάτων CRAB [Rajkumar SV et al. 2014]. Η τοπική ακτινοθεραπεία είναι η προτιμώμενη θεραπεία επιλογής, αλλά περίπου τα δύο τρίτα των ασθενών αναπτύσσουν MM σε 10 χρόνια παρακολούθησης [Reed V et al. 2011]. Επιπλέον, μετά τη χρήση κυτταρομετρίας ροής υψηλής ευαισθησίας, οι μισοί ασθενείς παρουσίασαν έκδηλη διήθηση του BM και το ήμισυ απο αυτές τις περιπτώσεις επιδεινώθηκαν σε 2 χρόνια [Paiva B et al. 2014].

3.1.5 Διαχείριση λευχαιμίας από πλασματο- κύτταρα

Τα αποτελέσματα της θεραπείας των ασθενών με λευχαιμία από πλασματο- κύτταρα (PCL) παραμένουν φτωχά, με ένα διάμεσο OS μόνο για περίπου 1 χρόνο [Fernandez de Larrea C et al. 2013]. Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις για το PCL. Η χρήση συνδυασμών πολλαπλών φαρμάκων (συμπεριλαμβανομένων και των αναστολέων πρωτεάσης και IMiD) φαίνεται να είναι λογική επιλογή, μαζί με τη χρήση της HDT σε επιλέξιμους ασθενείς, ακολουθούμενη από παρατεταμένη θεραπεία συντήρησης μέχρι την εξέλιξη της νόσου [Fernandez de Larrea C et al. 2013]. Ο ρόλος των νέων παραγόντων, όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα και οι ανοσοθεραπείες, καθώς και οι μετρονομικές προσεγγίσεις καθώς και το αλλογενές μόσχευμα παραμένουν αντικείμενο έρευνας.

4.0 Υποστηρικτική φροντίδα

Σε ασθενείς με MM που παρουσιάζουν οστική νόσο και συμπίεση του νωτιαίου μυελού, η χορήγηση ενδοφλέβιων παραγόντων όπως η παμιδρονάτη και το ζολεδρονικό οξύ είναι κλινικά ευεργετικοί [II, A] [Terpos E et al. 2015]. Η παμιδρονάτη χορηγείται σε μηνιαία δόση των 90 mg μέσω 2 ωρών ενδοφλεβίως έγχυσης. Το ζολεδρονικό οξύ είναι τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματικό με το παμιδρονικό σε μηνιαία δόση των 4 mg και έχει το πλεονέκτημα να χορηγείται μέσω έγχυσης 15 λεπτών. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-60 κ.εκ. / λεπτό), η μέγιστη δόση του ζολεδρονικού οξέος δε θα πρέπει να ξεπερνά τα 3mg χωρίς αλλαγή στον χρόνο έγχυσης, ενώ η παμιδρονάτη θα πρέπει να χορηγείται μέσω έγχυσης 4 ωρών [Terpos E et al. 2015]. Οι ασθενείς με υπερασβεστιαμία πρέπει επίσης να λαμβάνουν ζολεδρονικό οξύ. Η πιο επικίνδυνη επιπλοκή είναι η οστεονέκρωση της γνάθου. Οι τρέχουσες συστάσεις που βασίζονται σε πάνελ συναίνεσης τόσο από την IMWG όσο και από την Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας δεν συνιστούν την αρχική χρήση διφωσφονικών για περισσότερο από 2 χρόνια [Terpos E et al. 2015, Terpos E et al. 2013]. Σε υποτροπιάζοντες ασθενείς, η θεραπεία με διφωσφονικά μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου και να χορηγηθεί ταυτόχρονα με την ενεργό θεραπεία. Νέα μόρια όπως η δενοσουμάβη βρίσκονται υπό διερεύνηση. Η ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση απαιτείται σε ασθενείς με παθολογικά κατάγματα ενώ επιπλέον, μπορεί να χρειάζεται να συμπληρωματική ακτινοθεραπεία [Terpos E et al. 2015, Terpos E et al. 2013]. Οι ασθενείς με σοβαρό πόνο στην πλάτη λόγω καταγμάτων με σπονδυλικής συμπίεσης μπορούν να επωφεληθούν από τη σπονδυλοπλαστική ή την κυφοπλαστική [Terpos E et al. 2015, Terpos E et al. 2013].

Η συμπίεση του νωτιαίου μυελού είναι μια κατάσταση έκτακτης ανάγκης που απαιτεί θεραπεία με υψηλή δόση δεξαμεθαζόνης και η ταυτόχρονη τοπική ακτινοθεραπεία πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατόν. η χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να

χρησιμοποιείται στην περίπτωση οστικών θραυσμάτων εντός της σπονδυλικής οδού [Terpos E et al. 2015].

4.1.0 Αναιμία, ανεπάρκεια μυελού των οστών και λοιμώξεις

Η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη και η δαρβεποετίνη άλφα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία της αναιμίας που σχετίζεται με το μύελωμα (επίπεδο αιμοσφαιρίνης $<10 \text{ g / dL}$), όταν αποκλείονται άλλες αιτίες αναιμίας [Terpos E et al. 2015]. Ο στόχος είναι να διατηρηθεί η αιμοσφαιρίνη στα 12 g / dL (κάτω από 14 g / dL για να αποφευχθούν οι θρομβοεμβολικές επιπλοκές και η υπέρταση) [II, B] [Snowden JA et al. 2011].

Η θεραπεία με παράγοντα διέγερσης των ουδετερόφυλων (G-CSF) μπορεί να απαιτηθεί για τη θεραπεία σοβαρής ουδετεροπενίας που προκαλείται από την χημειοθεραπεία. Οι λοιμώξεις απαιτούν άμεση θεραπεία με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος. Η θεραπεία προφύλαξης από τη λοίμωξη με αντιβιοτικά παραμένει αμφιλεγόμενη, αλλά μπορεί να είναι ευεργετική κατά τους πρώτους 2-3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας, ειδικά σε ασθενείς που λαμβάνουν λεναλιδομίδη ή πομαλιδίδη ή σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο μόλυνσης (προηγούμενες σοβαρές λοιμώξεις ή ουδετεροπενία) [Terpos E et al. 2015]. Συνστήνεται ο εμβολιασμός κατά της γρίπης και του πνευμονιόκοκκου [Terpos E et al. 2015]. Η ασκιοβίρη και η βαλασικλοβίρη για την προφύλαξη από τον ιό του έρπητα ζωστήρα συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπείες που βασίζονται σε ενδοφλέβιους αναστολείς πρωτεάσης [Terpos E et al. 2015].

4.1.1 Νεφρική ανεπάρκεια

Οι θεραπείες με βάση τη βορτεζομίμη (σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη 6 θαλιδομίδη ή δοξορουβικίνη ή κυκλοφωσφαμίδη) είναι η θεραπεία επιλογής σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια [II, B] [Terpos E et al. 2015, Dimopoulos MA et al. 2010]. Άλλοι αναστολείς πρωτεάσης βρίσκονται υπό διερεύνηση. Η χρήση φίλτρων αιμοκάθαρσης υψηλής αποκοπής για την απομάκρυνση των FLC ή για την αναστροφή της νεφρικής ανεπάρκειας βρίσκεται υπό αξιολόγηση σε τυχαιοποιημένες μελέτες.

4.1.2 Φλεβική θρομβοεμβολή.

Οι ασθενείς με MM παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης, με βασικό κίνδυνο εμφάνισης φλεβικών θρομβωτικών επεισοδίων 3% -4% και αυτός ο κίνδυνος αυξάνεται σημαντικά εν όψει της θεραπείας με χρήση ειδικών παραγόντων. Οι υψηλές δόσεις δεξαμεθαζόνης, η κυτταροτοξική χημειοθεραπεία όπως η δοξορουβικίνη και οι IMiDs (θαλιδομίδη και λεναλιδομίδη) αυξάνουν σημαντικά αυτόν τον κίνδυνο. Άλλοι παράγοντες όπως η μειωμένη κινητικότητα εξαιτίας

νευρολογικών επιπλοκών ή οστικού πόνου, καταγμάτων, ταυτόχρονης χρήσης παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης και προγενέστερου προσωπικού ή οικογενειακού ιστορικού θρομβωτικών συμβάντων αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Οι τρέχουσες συστάσεις για ασθενείς με MM που πρόκειται να ξεκινήσουν θεραπεία με IMiD είναι να χρησιμοποιήσουν ασπιρίνη (100 mg) απουσία παραγόντων κινδύνου για θρόμβωση και χρήση αντιπηκτικών πλήρους δόσης για άτομα με υψηλότερο κίνδυνο (ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους ή βαρφαρίνη πλήρους δόσης) [Terpos E et al. 2015]. Οι υπο θεραπευτικές δόσεις αντιπηκτικών όπως οι μικρές δόσεις βαρφαρίνης δεν συνιστώνται.

4.1.3 Εξατομικευμένη αγωγή

Έως σήμερα, δεν χρησιμοποιείται κανένας προγνωστικός παράγοντας ή σύστημα σταδιοποίησης, συμπεριλαμβανομένου του R-ISS ή του προφίλ γονιδιακής έκφρασης, για να καθορίσει μια στρατηγική που καθορίζει τον προσαρμοσμένο στον ασθενή κίνδυνο. Στο MM, απαιτείται περισσότερη έρευνα για τον εντοπισμό των μοριακών δεικτών που θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην πρόοδο της εξατομικευμένης αγωγής.

4.1.4 Παρακολούθηση, μακροπρόθεσμες συνέπειες και επιβίωση

Οι εξετάσεις αίματος, η ηλεκτροφόρηση του ορού και των ούρων ή / και ο προσδιορισμός FLC στον ορό, η κρεατινίνη και το ασβέστιο πρέπει να διεξάγονται κάθε 2 - 3 μήνες. Ο ορός-FLC μπορεί να συμβάλει στην ανίχνευση της διαφυγής ελαφρών αλυσών. Στην περίπτωση του οστικού πόνου, θα πρέπει να διεξάγεται ακτινογραφία οστών, MRI, WBLD-CT ή PET-CT για την ανίχνευση νέων οστικών βλαβών. Το MM έχει για μεγάλο χρονικό διάστημα θεωρηθεί ως ανίατη ασθένεια. Πρόσφατες μελέτες που ενσωματώνουν νέους παράγοντες και ASCT αναγνωρίζουν το CR ως σημαντικό παράγοντα πρόβλεψης μακροπρόθεσμης επιβίωσης για ασθενείς με MM που έχουν λάβει μεταμόσχευση [Usmani SZ et al. 2013]. Αυτοί οι αριθμοί θα αυξηθούν με την προσθήκη τετραπλών συνδυασμών συμπεριλαμβανομένων των μονοκλωνικών αντισωμάτων ως μέρος των θεραπειών πρώτης γραμμής.

5.0 Η οικογένεια των υποδοχέων του μορίου ενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων σηματοδότησης (SLAM)

Οι υποδοχείς της οικογένειας SLAM αποτελεί μια ομάδα διαμεμβρανικών υποδοχέων τύπου 1 που εκφράζονται ευρέως στα ανοσοκύτταρα [Stefanova I et al. 1991]. Παρουσιάζουν ένα εξωκυτταρικό πεδίο που αποτελείται από μια μεταβλητή περιοχή Ig (V), μια Ig σταθερή περιοχή 2 (C2) μια διαμεμβρανική περιοχή και μια κυτταροπλασματική [Wu N et al. 2016]. Ο κυτταροπλασματικός τομέας των πρωτεϊνών της οικογένειας SLAM αποτελείται από ένα ή περισσότερα αντίγραφα ενός διακόπτη που βασίζεται σε ένα ανοσουποδοχέα τυροσίνης (ITSM), που μπορεί και προσδένεται στον υποδοχέα των μορίων SAP (συνδυασμένη πρωτεΐνη SLAM), EAT-2 και ομόλογα Src 2 (SH2) -που περιέχει φωσφατάση [Lonial S et al 2012, Cannons JL et al. 2011]. Η σύνδεση των N-τελικών περιοχών Ig των SLAMF υποδοχέων έχει σαν αποτέλεσμα την πρόσληψη αυτών των ενδοκυτταρικών μορίων, οδηγώντας σε συμβάντα μεταδιέγερσης του σήματος που τελικά διαμορφώνουν μια ποικιλία ανοσοαποκρίσεων [Cannons JL et al. 2011]. Οι περισσότεροι υποδοχείς της οικογένειας SLAM είναι "αυτο-σύνδετοι" και εμπλέκονται σε ομοτυπικές αυτο-συσχετίσεις μέσω της εξωκυτταρικής τους περιοχής. Οι προσαρμογείς SAP αποτελούν απαραίτητα συστατικά της οδού SLAM και εν απουσία τους, οι υποδοχείς SLAM λειτουργούν ως ανασταλτικά σήματα που αποτρέπουν την κυτταρική ενεργοποίηση. Οι προσαρμογείς SAP παρεμποδίζουν τη σύζευξη του υποδοχέα SLAM με την ανασταλτική οδό που ενεργοποιείται από την SH2 πρωτεΐνη που περιέχει τυροσινική φωσφατάση (SHP) -1, SHP-2 και SH2 που περιέχει την ινοσιτόλ φωσφατάση (SHIP -1) και οδηγεί στην φωσφορυλίωση και ενεργοποίηση των κυττάρων. Το EAT-2 παρουσιάζει παρόμοιο μηχανισμό πρόληψης της δέσμευσης του SLAM με ανασταλτικούς μεσολαβητές της οδού και ταυτόχρονα ενεργοποιεί την πρόσληψη της φωσφολιπάσης C η οποία οδηγεί σε ενεργοποίηση των φυσικών φονικών κυτταρικών (NK) [Dong Z et al. 2012].

Η οικογένεια των υποδοχέων SLAM εμπλέκεται στην παθογένεση διαφόρων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων των χρόνιων λοιμώξεων, των αυτοάνοσων ασθενειών και του καρκίνου [Abadia-Molina AC et al. 2006, Raziorrouh B et al. 2010]. Η οικογένεια SLAM περιλαμβάνει συνολικά 9 μέλη, ωστόσο οι μελέτες στο MM έχουν περιοριστεί στα CD150 (SLAMF1), CD48 (SLAMF2), CD229 (SLAMF3), CD244 (SLAMF4), CD352 (SLAMF6) και CS1 (SLAMF7). Το μέλος οικογένειας SLAM CS1 αποτελεί ένα υποδοχέα του οποίου η κλινική του ανάπτυξη ως νέα ανοσοθεραπεία για το MM είναι πολλά υποσχόμενη.

5.1 Το επιφανειακό μόριο CS1 (SLAMF7, CD319)

Όπως και τα άλλα μέλη της οικογένειας SLAM, το CS1 παρουσιάζει μια εξωκυτταρική περιοχή που αποτελείται από μια μεταβλητή περιοχή Ig, μια σταθερή περιοχή, μια διαμεμβρανική περιοχή και μια κυτταροπλασματική. Σε αντίθεση με τις περισσότερες άλλες πρωτεΐνες SLAM, το CS1 περιέχει μόνο ένα διακόπτη βασισμένο στον ανοσοσυποδοχέα τυροσίνης (ITSM). Η CS1 παρουσιάζεται σε 2 ισομορφές: CS1-long (CS1-L) και CS1-short (CS1-S). Η διαφορά των δύο, έγκειται στο γεγονός ότι η τελευταία δεν παρουσιάζει το υπολείμμα τυροσίνης που συμβάλλει στη δημιουργία του ITSMs [Lee JK et al. 2004]. Σε αντίθεση με τα άλλα μέλη SLAM, το CS1 δεν δεσμεύεται με το SAP αλλά μόνο με το EAT-2 και η έκφραση του τελευταίου περιορίζεται στα φυσικά φονικά κύτταρα (NK), ενώ απουσιάζει από τα T κύτταρα CD4C, τα B κύτταρα και τα κύτταρα του πλάσματος. Η CS1 εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στα κύτταρα NK, στα CD8C κυτταροτοξικά T κύτταρα, σε μικρή αναλογία στο CD4C των T κυττάρων και των ώριμων δένδριτικών κυττάρων [Bouchon A et al. 2001]. Η CS1 εκφράζεται στα B κύτταρα σε όλα τα στάδια της διαφοροποίησης αλλά η έκφρασή της είναι υψηλότερη στο πρώιμο προ-B κύτταρο, στα B-λεμφοκύτταρα που ενεργοποιούνται αργότερα και στα διαφοροποιημένα κύτταρα του πλάσματος [De Salort J et al. 2011]. Τα μονοκύτταρα όταν ενεργοποιούνται εκφράζουν επιφανειακά το CS1 και αυτή η προς τα πάνω ρύθμιση του CS1 προκαλείται από την ενεργοποίηση της οδού NF-kB [Kim JR et al. 2013]. Η έκφραση περιορίζεται στα κοκκιοκύτταρα, τα ανώριμα DC και στα αρχέγονα κύτταρα του αιμοποιητικού. Η έκφραση της CS1 σε μη λεμφοειδή ιστό είναι περιορισμένη όπως προσδιορίζεται από την προφίλ της γονιδιακής έκφρασης και την ανοσολογική ιστοχημική χρώση με αντίσωμα αντι-CS1 [Hsi ED et al. 2008]. Σύμφωνα με διάφορες μελέτες, το γονίδιο CS1 εκφράζεται και σε άλλα μη αιμοποιητικά όργανα όπως ο νεφρός, η καρδιά, η υπόφυση, στους σκελετικούς μύες και σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου [Su AI et al. 2004].

5.2 Το αντιγόνο CS1 στο πολλαπλό μυέλωμα

Το αντιγόνο CS1 εκφράζεται έντονα σε κύτταρα μυελώματος των ασθενών με MM. Μπορεί να βρεθεί στα κακόηθες κύτταρα του πλάσματος σε όλα τα διαφορετικά στάδια των δυσκρασιών των πλασματικών κυττάρων από τη μονοκλωνική γαμαπάθεια αδιευκρίνιστης σημασίας (MGUS) μέσω του έρποντος μυελώματος, στο πολλαπλό μυέλωμα και στη λευχαιμία από πλάσματο- κύτταρα. Η έκφραση του CS1 επιμένει στην υποτροπή, παρόλο που τα επίπεδα έκφρασης είναι κάπως χαμηλότερα σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα / ανθεκτική νόσο [Hsi ED et al. 2008]. Το διαλυτό αντιγόνο CS1 ανιχνεύθηκε επίσης στο αίμα στο 90% των ασθενών με νεοδιαγνωσθέν MM ενώ απουσιάζει από τους υγιείς μάρτυρες. Παρουσιάζει ενδιαφέρον το γεγονός ότι υπάρχει θετική συσχέτιση των επιπέδων του CS1 στον ορό με πιο προχωρημένα στάδια της νόσου.¹ Δυστυχώς, ο ακριβής ρόλος του CS1 στην παθογένεση του MM δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί. Όπως τα φυσιολογικά B κύτταρα και τα κύτταρα του

πλάσματος, τα MM κύτταρα δεν εκφράζουν το EAT-2 που αποτελεί το κύριο μονοπάτι για την ενεργοποίηση του CS1. Έχει αποδειχθεί ότι το CS1 προάγει την προσκόλληση κυττάρου-κυττάρου μεταξύ μεμονωμένων MM κυττάρων και επίσης μεταξύ MM κυττάρων και στρωματικών κυττάρων [Tai YT et al. 2008]. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί *in vitro* η μειωμένη προσκόλληση MM κυττάρων σε στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών όταν η έκφραση του CS1 καταργήθηκε με τη χρήση βραχέως παρεμβαλλόμενου RNA. Όταν τα MM κύτταρα καλλιεργήθηκαν με BMSCs παρουσία ελοτουζουμάμπης, υπήρξε μία δόσο-εξαρτώμενη αναστολή της κυτταρικής βιωσιμότητας υποδηλώνοντας ότι η ελοτουζουμάμπη θα μπορούσε να ξεπεράσει τις διεγερτικές επιδράσεις των BMSCs στην ανάπτυξη του MM [Tai YT et al. 2008].

6.0 Το αντι-CS1 αντίσωμα ελοτουζουμάμπη

Η ευρεία και συνεπής έκφραση του CS1 στο MM το κατέστησε ελκυστικό στόχο για τις θεραπείες ανοσοποίησης και ως εκ τούτου δημιουργήθηκαν αντισώματα που στοχεύουν στο CS1. Σε μία μελέτη, εμβολιάστηκαν θηλυκά ποντίκια BALB / c με CS1 πρωτεΐνη και παρήγαγαν μονοκλωνικά αντισώματα χρησιμοποιώντας την πρότυπη τεχνική υβριδώματος. Στη συνέχεια τα αντισώματα που συνδέονται με την εξωκυτταρική περιοχή του CS1 ταυτοποιήθηκαν [Hsi ED et al. 2008]. Οι Rice και συνεργάτες, πραγματοποίησαν συγκριτικές μελέτες με τα 2 αντισώματα MuLuc63 (IgG2a) και MuLuc90 (IgG2b) σε μοντέλα ξενομοσχεύματος L363 MM και διαπίστωσαν ότι το MuLuc63 παρουσίαζε βελτιωμένη δραστηριότητα κατά του όγκου σε σύγκριση με MuLuc90 [Audie Rice et al. 2006]. Αυτό οδήγησε στον εξανθρωπισμό του MuLuc63 και στην ανάπτυξη του HuLuc63 (IgG1), το οποίο αργότερα ονομαζόταν ελοτουζουμάμπη.

6.1 Προκλινική ανάπτυξη της ελοτουζουμάμπης

Οι Rice και συνεργάτες, ανέπτυξαν 2 παραλλαγές του αντισώματος HuLuc63: (1) Το HuLuc63-Ala με μετάλλαξη στην περιοχή Fc που παρεμποδίζει τη δέσμευση σε υποδοχείς Fc των κυττάρων NK και (2) το HuLuc63-LF με χαμηλά επίπεδα φουκοζυλίωσης στην περιοχή Fc που αυξάνει τη δέσμευση σε υποδοχείς Fc. Σε ένα μοντέλο ξενομοσχεύματος MM απέδειξαν ότι το HuLuc63-LF παρουσίαζε ανώτερη *in vivo* αντινεοπλασματική δραστηριότητα ενώ το HuLuc63-Ala δεν παρουσίαζε δραστηριότητα κατά του όγκου σε σύγκριση με το μη τροποποιημένο HuLuc63 υποδηλώνοντας την εξαρτώμενη από το αντίσωμα κυτταροτοξική (ADCC) δράση του elotuzumab. Το HuLuc63 παρουσίασε επίσης μια δόσοεξαρτώμενη ADCC έναντι των κυτταρικών σειρών του μυελώματος L363 και OPM2 [64]. Συνεπώς, η μείωση των NK κυττάρων από μονοπύρηνια κύτταρα του περιφερικού αίματος και η παρεμπόδιση των υποδοχέων Fc (FcR) επί των NK κυττάρων επίσης μείωσε σημαντικά τις αντικαρκινικές επιδράσεις του αντισώματος HuLuc63 [Audie Rice et al. 2006]. Οι Van Rhee και συνεργάτες, απ έδειξαν ότι η προθεραπεία με βορτεζομίμη της κυτταρικής γραμμής OMM2 του μυελώματος οδήγησε σε ενισχυμένη

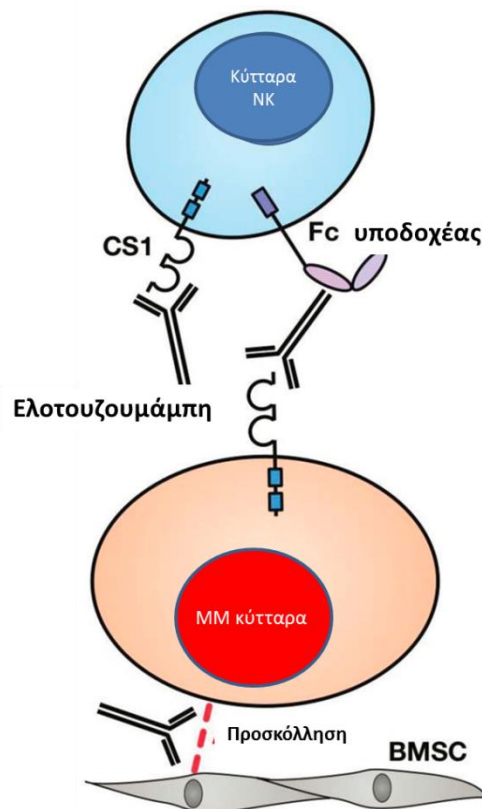
δοσοεξαρτώμενη ADCC με ελοτουζουμάμπη και αυτό το αποτέλεσμα χάνεται μετά την προθεραπεία με αντισώματα που αναστέλλουν το FcR. Έδειξαν επίσης ότι η ενισχυμένη ADCC με μεσολάβηση της αλτοζουμάμπης μετά από θεραπεία με βορτεζομίμπη δεν οφειλόταν σε αυξημένη γονιδιακή ή επιφανειακή έκφραση του CS1 σε πρωτογενή κύτταρα μυελώματος. Σε ένα μοντέλο ξеноμοσχεύματος του MM ο συνδυασμός της βορτεζομίμπης και της ελοτουζουμάμπης αναστέλλει ουσιαστικά την ανάπτυξη του όγκου σε σύγκριση με είτε τη βορτεζομίμπη είτε με μόνο την ελοτουζουμάμπη [van Rhee F et al. 2009]. Παρομοίως, οι Tai και συνεργάτες, απέδειξαν ότι το HuLuc63 μεσολαβεί στο ADCC των πρωτογενών κυττάρων του MM σε ασθενείς ανθεκτικούς στη βορτεζομίμπη. Η προθεραπεία της κυτταρικής γραμμής του μυελώματος MM1 με υποτοξικές δόσεις δεξαμεθαζόνης, βορτεζομίμπης, λεναλιδομίδης, αναστολέα AKt περιφισίνης ή αναστολέα MEK ενίσχυσε περαιτέρω την κυτταροτοξικότητα με HuLuc63. Το HuLuc63 προκάλεσε επίσης την ADCC έναντι MM1S και MM1R των κυτταρικών γραμμών προσκολλημένων σε στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών (BMSC). Το CS1 εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στα NK κύτταρα και η δέσμευση του elotuzumab στα NK κύτταρα μπορεί να οδηγήσει σε ενεργοποίηση αυτών των κυττάρων ενισχύοντας περαιτέρω την κυτταροτοξικότητα. Οι Collins και συνεργάτες απέδειξαν ότι όταν τα NK κύτταρα υποβλήθηκαν σε αγωγή με την παραλλαγή του elotuzumab elo-F (ab ')(η οποία δεν παρουσιάζει το τμήμα Fc του αντισώματος ή elo-G2M3, με αποτέλεσμα τη μειωμένη πρόσδεση στο FcR) αμφότερα τα αντισώματα ήταν ικανά να αυξήσουν την έκφραση του CD69 στα NK κύτταρα. NK κύτταρα επεξεργασμένα με ελοτουζουμάμπη παρουσίασαν σημαντική κυτταροτοξικότητα έναντι της CS1-αρνητικής κυτταρικής γραμμής K562 υποδηλώνοντας ότι μπορεί να ενισχυθεί η λειτουργία των NK κυττάρων ακόμη και έξω από το ADCC. Ωστόσο, η προεπεξεργασία των NK κυττάρων με το elotuzumab δεν ενίσχυσε την αυτόλογη θανάτωση των NK-NK κυττάρων, αποτέλεσμα που βασίστηκε στην αυξημένη επιφανειακή έκφραση των μορίων MHC τάξης I στα NK κύτταρα, προστατεύοντας αυτά τα κύτταρα από την κυτταροτοξικότητα διαμέσου των NK κυττάρων [Collins SM et al. 2013]. Έχουν μελετηθεί επίσης διάφοροι τύποι ανοσοθεραπειών σε συνδυασμό με το elotuzumab και ορισμένοι από αυτούς βρίσκονται τώρα σε κλινικές δοκιμές σε πρώιμη φάση. Η λιριλουμάμπη είναι ένα πλήρως ανθρώπινο IgG4 αντι-KIR2DL1 / 2/3 ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύει τη δέσμευση των KIR σε HLA-C και έτσι αποτρέπει την αναστολή των NK κυττάρων. Οι Sola και συνεργάτες, απέδειξαν ότι ο συνδυασμός της λιριλουμάμπης με την ελοτουζουμάμπη οδηγεί σε ενισχυμένη δραστηριότητα κατά του μυελώματος κατά τρόπο δοσο-εξαρτώμενο, ειδικά σε MM κύτταρα με χαμηλή πυκνότητα έκφρασης SLAMF7. Σε μοντέλα ξеноμοσχεύματος MM που χρησιμοποιούν διαγονιδιακούς ποντικούς που εκφράζουν το KIR2DL3 και τον υποκαταστάτη HLA-cw3, ο συνδυασμός της λιριλουμάμπης και της ελοτουζουμάμπης οδήγησε σε ενισχυμένο αντικαρκινικό αποτέλεσμα και βελτιωμένη επιβίωση [Caroline Sola MB et al. 2014]. Παρομοίως, η IL-21 κυτοκίνης αυξάνει το ADCC με διέγερση της ελοτουζουμάμπης in vitro αλλά όχι σε μοντέλα

ξενομοσχεύματος ποντικού MM. Αντίθετα, το αγωνιστικό μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-CD137 παρουσιάζει μόνο ελάχιστη επίδραση στο ADCC με μεσολάβηση της ελοτουζουμάμπης *in vitro* αλλά παρουσίασε σημαντική δραστηριότητα σε μοντέλο ξενομοσχεύματος του MM [Michael Robbins MJ-K et al. 2014].

Με βάση αυτές τις προκλινικές μελέτες οι προτεινόμενοι μηχανισμοί δράσης της ελοτουζουμάμπης (Σχήμα 3) περιλαμβάνουν:

- 1) Κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από το αντίσωμα (ADCC): με τη μεσολάβηση των NK κυττάρων έναντι κυττάρων MM
- 2) Η δέσμευση του elotuzumab στο CS1 σε κύτταρα NK οδηγεί σε κυτταρική ενεργοποίηση και αυξημένη κυτταροτοξικότητα
- 3) Η δέσμευση της ελοτουζουμάμπης στο CS1 σε MM κύτταρα αναστέλλει τις κυτταρικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων του μυελώματος και επίσης μεταξύ των κυττάρων του μυελώματος και των στρωματικών κυττάρων του μυελού των οστών

Σχήμα 3: Μηχανισμοί δράσης της ελοτουζουμάμπης. [Audie Rice et al. 2006]



BMSC: Στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών

6.2 Κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιούν το elotuzumab σε υποτροπιάζον / ανθεκτικό MM

6.2.1 Οι κλινικές μελέτες Φάσης I

Η πρώτη κλινική μελέτη φάσης I σε ανθρώπους διεξήχθη από τους Zonder και συνεργάτες που συμπεριέλαβαν 35 ασθενείς με υποτροπιάζον / ανθεκτικό MM που είχαν λάβει τουλάχιστον 2 προηγούμενες θεραπευτικές γραμμές [Zonder JA et al. 2012]. Η ελοτουζουμάμπη χορηγήθηκε σε 6 κλιμακούμενα επίπεδα δόσης με ενδοφλέβια έγχυση κάθε 14 ημέρες για 8 εβδομάδες. Εκείνοι που ολοκλήρωσαν τις 8 εβδομάδες και δεν παρουσίαζαν πρόοδο της νόσου, είχαν τη δυνατότητα να λάβουν μια επιπλέον θεραπεία 8 εβδομάδων. Αρχικά, 13 από τους 25 ασθενείς που ελάμβαναν elotuzumab ανέπτυξαν αντιδράσεις έγχυσης όπως ρίγη, πυρετό, κεφαλαλγία και έξαψη, οι οποίες ήταν ως επί το πλείστον ήπιες. Στη συνέχεια τροποποιήθηκε το πρωτόκολλο έγχυσης για να προστεθεί μεθυλπρεδνιζολόνη, διφαινυδραμίνη και ακεταμινοφαίνη πριν από την πρώτη δόση ελοτουζουμάμπης και μετά την τροποποίηση του πρωτοκόλλου δεν παρατηρήθηκαν αντιδράσεις βαθμού 3 ή 4. Από το σύνολο των ασθενών, το 44% εμφάνισαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως βραδυκαρδία, δυσφορία στο στήθος, ρίγη, υπερευαισθησία, πυρεξία και οξεία νεφρική ανεπάρκεια και οι 6 αυτές αποδόθηκαν στο elotuzumab [Zonder JA et al. 2012]. Υπήρξε παροδική μείωση στον αριθμό των λεμφοκυττάρων μετά την πρώτη έγχυση της ελοτουζουμάμπης συμπεριλαμβανομένων και των CS1 θετικών NK και CD8C T κυττάρων καθώς και των CS1-αρνητικών CD4C T κυττάρων και B κυττάρων και, παρόλο που υπήρχαν λοιμώξεις βαθμού 3-4, κανένα από αυτά δεν θεωρήθηκε ότι σχετίζεται με την ελοτουζουμάμπη. Από τους 34 ασθενείς, 25 ολοκλήρωσαν την αρχική θεραπεία και σε 8 ασθενείς επαναλήφθηκε. Δύο ασθενείς εμφάνισαν τοξικότητα που περιόρισε τη δόση κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου και οι δύο διέκοψαν τη θεραπεία [Zonder JA et al. 2012]. Από τους 31 ασθενείς που εξετάστηκαν για ανοσογονικότητα, 12 ήταν θετικοί για αντισώματα κατά του φαρμάκου (ADA). Η ελοτουζουμάμπη παρουσίαζε μια μη γραμμική φαρμακοκινητική με τη μέση AUC να αυξάνεται περισσότερο από το αναμενόμενο με την αύξηση της δόσης. Η ελοτουζουμάμπη σε δόσεις άνω των 10 mg / kg συνδέθηκε με όλους τους υποδοχείς CS1 των κυττάρων μυελώματος που προέρχονται από μυελό των οστών. Σε αυτή τη μελέτη, δεν επιτεύχθηκε η μέγιστη προτεινόμενη δόση των 20 mg / kg.

Οι Jakubowiak και συνεργάτες [Jakubowiak AJ et al. 2012] , διεξήγαγαν μια ανοιχτή, πολυκεντρική μελέτη φάσης I κλιμάκωσης της δόσης της ελοτουζουμάμπης σε συνδυασμό με βορτεζομίμη σε ασθενείς με MM οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει > 1 γραμμή θεραπείας. Η βορτεζομίμη χορηγήθηκε ενδοφλέβια στα 1,3 mg / m² τις ημέρες 1, 4, 8 και 11 κάθε κύκλου 21 ημερών και η ελοτουζουμάμπη

χορηγήθηκε στις ημέρες 1 και 11 κάθε κύκλου. Οι κλιμακούμενες δόσεις της ελοτουζουμάμπης χορηγήθηκαν για τουλάχιστον 4 κύκλους. Σε αυτή τη μελέτη, χορηγήθηκε προθεραπεία με μεθυλπρεδνιζολόνη, διφαινυδραμίνη και ακεταμινοφαίνη πριν από κάθε έγχυση. Από τους 28 ασθενείς που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη, 11 είχαν προηγούμενη έκθεση σε βορτεζομίμη και μεταξύ αυτών μόνο 3 θεωρήθηκαν ανθεκτικοί. Από τους 28 ασθενείς της μελέτης, σε 2 επιτεύχθηκε πλήρης ανταπόκριση (CR), 11 είχαν μερική ανταπόκριση (PR) και 2 παρουσίασαν πρόοδο της νόσου. Είναι ενδιαφέρον ότι 2 από τους 3 ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί στη βορτεζομίμη έδειξαν ανταπόκριση στον συνδυασμό. Δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα στην δόση σε κανέναν από τους ασθενείς κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου. Οι πιο κοινές τοξικότητες βαθμού 3 ή 4 ήταν η λεμφοπενία (25%) και η κόπωση (14%). Όπως και στην προηγούμενη μελέτη, δεν επιτεύχθηκε η μέγιστη προτεινόμενη δόση των 20 mg / kg. Επετεύχθη κορεσμός στο CS1 στα κύτταρα πλάσματος του μυελού των οστών και τα λεμφοκύτταρα κατά 80% και 95% στις δόσεις της ελοτουζουμάμπης των 10 mg / kg και 20 mg / kg αντίστοιχα.

Οι Lonial και συνεργάτες [Lonial S et al. 2011], διεξήγαγαν μια ανοιχτή πολυκεντρική μελέτη κλιμάκωσης της δόσης φάσης I της ελοτουζουμάμπης σε συνδυασμό με χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης και λεναλιδομίδης σε 28 ασθενείς με υποτροπιάζον / ανθεκτικό MM. Οι κλιμακούμενες δόσεις της ελοτουζουμάμπης χορηγήθηκαν στις ημέρες 1, 8, 15 και 22 ενός κύκλου 28 ημερών για τους πρώτους 2 κύκλους και στις ημέρες 1 και 15 για τους υπόλοιπους κύκλους. Η λεναλιδομίδα 25 mg από του στόματος χορηγήθηκε ημερησίως από την ημέρα 1 έως την ημέρα 21 και η εβδομαδιαία δόση δεξαμεθαζόνης ήταν 40 mg. Οι ασθενείς είχαν ενεργό νόσο και είχαν προχωρήσει σε τουλάχιστον μία προηγούμενη γραμμή θεραπείας. Το 21% των ασθενών έλαβαν λεναλιδομίδα, το 69% και το 59% είχαν λάβει βορτεζομίμη και θαλιδομίδα αντίστοιχα και το 41% των ασθενών ήταν ανθεκτικό στην τελευταία γραμμή θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα που οδήγησε σε περιορισμό της δόσης και δεν επιτεύχθηκε η χορήγηση της μέγιστης προγραμματισμένης δόσης της ελοτουζουμάμπης των 20 mg / kg. Από το σύνολο των ασθενών, το 89% εμφάνισαν αντιδράσεις έγχυσης, αλλά αυτές ήταν ως επί το πλείστον ήπιες και επιλύθηκαν γρήγορα. Η κόπωση ήταν η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια (ΑΕ) και οι συχνότερες ΑΕ βαθμού 3/4 ήταν η ουδετεροπενία (36%) και η θρομβοπενία (21%). Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 82% με μία πλήρη απόκριση, 8 πολύ καλές μερικές αποκρίσεις (VGPR) και 14 PRs με έναν μέσο χρόνο απόκρισης 50 ημέρες. Δύο από τους 6 ασθενείς που είχαν προηγούμενη έκθεση στη λεναλιδομίδα πέτυχαν επίσης αντικειμενική ανταπόκριση. Από τους 12 ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί στην πιο πρόσφατη θεραπεία, 10 ασθενείς πέτυχαν αντικειμενική ανταπόκριση με τον συνδυασμό.

Οι Berdeja και συνεργάτες [Berdeja J et al. 2016], μελέτησαν τη φαρμακοκινητική και την ασφάλεια του συνδυασμού της ελοτουζουμάμπης με λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία σε μια μελέτη φάσης Ib. Οι

ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ασθενείς με: φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ mL} / \text{min}$, nD 8), σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL} / \text{min}$, nD9) και νεφρική νόσο τελικού σταδίου (κάθαρση, nD9). Παρατήρησαν ότι η μέση συγκέντρωση της ελοτουζουμάμπης στον ορό ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των 3 ομάδων και δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης/χρόνου. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην επίπτωση των ΑΕ βαθμού 3 ή 4 και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ελοτουζουμάμπη μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία χωρίς προσαρμογές της δόσης.

6.2.2 Οι κλινικές μελέτες φάσης II

Οι Richardson και συνεργάτες [Richardson PG et al. 2012, Richardson PG et al. 2015], εξέτασαν το συνδυασμό ελοτουζουμάμπης, λεναλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης σε μελέτη φάσης II σε 73 ασθενείς με υποτροπιάζον / ανθεκτικό MM. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 17 κέντρα σε δόσεις $10 \text{ mg} / \text{kg}$ και $20 \text{ mg} / \text{kg}$. Από το σύνολο των ασθενών, το 55% είχε περισσότερες από 2 προηγούμενες θεραπείες, το 60% των ασθενών είχαν προηγούμενη θεραπεία με βορτεζομίμη και το 62% με θαλιδομίδη, ενώ οι ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει λεναλιδομίδη αποκλείστηκαν. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 92% στο τυπικό επίπεδο δόσης των $10 \text{ mg} / \text{kg}$ που περιελάμβανε 42% VGPR και 28% PR, με διάμεσο χρόνο για την πρώτη ανταπόκριση ένας μήνας και διάμεσο χρόνο για καλύτερη ανταπόκριση 2,6 μηνών. Η μέση διάρκεια των ανταποκρίσεων ήταν 34,8 μήνες για την ομάδα των $10 \text{ mg} / \text{kg}$. Το 76% των ασθενών που έλαβαν την υψηλότερη δόση των $20 \text{ mg} / \text{kg}$ πέτυχαν αντικειμενική ανταπόκριση, συμπεριλαμβανομένων 38% VGPR και 27% PR. Οι ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θαλιδομίδη έδειξαν συνολική ανταπόκριση 82% με επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) 26,9 μηνών. Από το σύνολο των ασθενών, το 78% εμφάνισε τουλάχιστον μία βαθμίδα ΑΕ με τις πιο συνήθεις ΑΕ να είναι λεμφοπενία (21%), ουδετεροπενία (19%), θρομβοπενία (18%) και αναιμία (15%). Το 12% των ασθενών ανέπτυξαν αντιδράσεις έγχυσης και το ένα παρουσίασε εξάνθημα βαθμού 3. Αντισώματα έναντι της ελοτουζουμάμπης παρατηρήθηκαν σε 2 από τους 36 ασθενείς στην ομάδα των $10 \text{ mg} / \text{kg}$.

Οι Jakubowiak και συνεργάτες [Jakubowiak A et al. 2016], διεξήγαγαν μια τυχαιοποιημένη ανοιχτή μελέτη φάσης II για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας ενός συνδυασμού ελοτουζουμάμπης με βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη (EBd) έναντι του συνδυασμού βορτεζομίμης και δεξαμεθαζόνης (Bd) σε 153 ασθενείς με υποτροπιάζον / ανθεκτικό MM. Η ελοτουζουμάμπη χορηγήθηκε στα $10 \text{ mg} / \text{kg}$ και η μέση τιμή PFS ήταν 9,7 μήνες με EBd σε σύγκριση με 6,9 μήνες για την ομάδα Bd (λόγος επικινδυνότητας (HR) 0,72, p 0,09). Το ένα και το 2 έτη PFS ήταν 39% και 18%, αντίστοιχα, για την ομάδα EBd σε σύγκριση με 33% και 11% με την ομάδα Bd.

Επιπλέον, στην ομάδα EBd, οι ασθενείς που ήταν ομόζυγοι για το αλληλόμορφο FcR3a V υψηλής συγγένειας είχαν μέσο όρο PFS 22,3 μηνών σε σύγκριση με 9,8 μήνες σε ασθενείς με ομόζυγα αλληλία χαμηλής συγγένειας. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης και ο μέσος χρόνος απόκρισης ήταν 66% και 1,4 μήνες στην ομάδα EBd σε σύγκριση με 63% και 1,5 μήνες στην ομάδα Bd. Το ποσοστό επιβίωσης ενός έτους ήταν 85% στην ομάδα EBd σε σύγκριση με 74% στην ομάδα Bd (HR 0,61, διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI) 0,32-1,15, 70% CI 0,43-0,85). Η επικαιροποιημένη συνολική επιβίωση 2 ετών ήταν 73% με την ομάδα EBd σε σύγκριση με 66% στην ομάδα Bd. Υπήρχαν ελάχιστες διαφορές όσον αφορά τις ΑΕ μεταξύ των δύο ομάδων και οι ΑΕ που οδήγησαν σε διακοπή του φαρμάκου παρατηρήθηκαν στο 32% των ασθενών στην ομάδα EBd σε σύγκριση με 39% στην ομάδα Bd. Δεν παρατηρήθηκαν αντιδράσεις έγχυσης βαθμού 3 ή υψηλότερες και κανένας από τους ασθενείς δεν διέκοψε την χορήγηση της ελοτουζουμάμπης λόγω αντιδράσεων έγχυσης [Jakubowiak A et al. 2016].

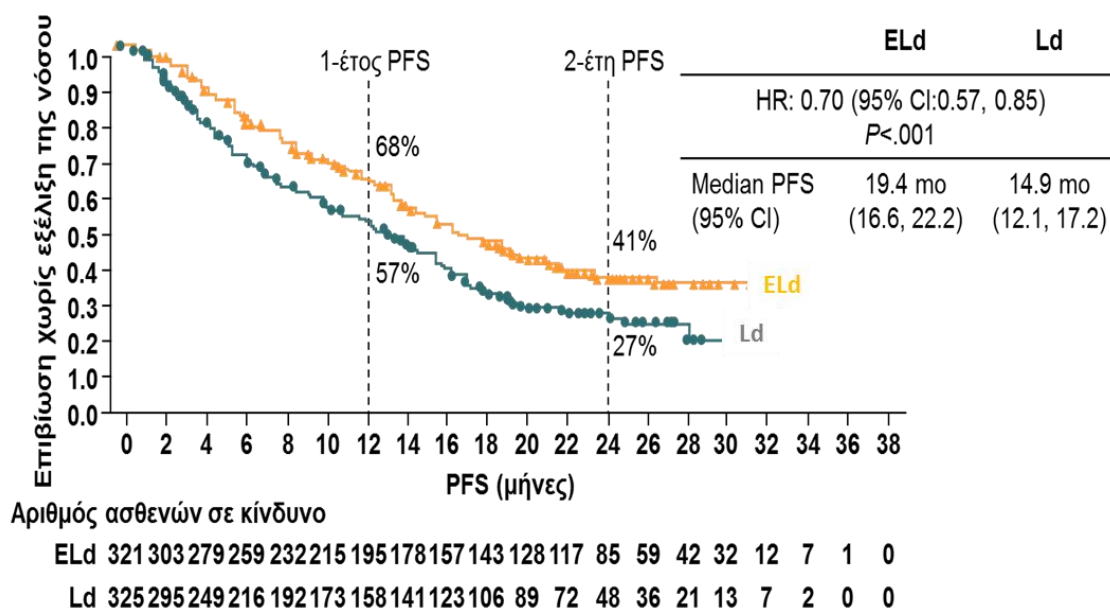
Τέλος, οι Mateos και συνεργάτες [Mateos MV et al. 2016] , διεξήγαγαν μια μελέτη φάσης II με ένα μόνο σκέλος με ελοτουζουμάμπη στα 10 mg / kg σε συνδυασμό με θαλιδομίδη και χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης με ή χωρίς κυκλοφωσφαμίδη σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα / ανθεκτική MM. Συμμετείχαν 40 ασθενείς, μεταξύ των οποίων το 98% είχε προηγουμένως λάβει βορτεζομίμη και 73% λεναλιδομίδη. Ηδιάμεση συνολική επιβίωση ήταν 16,3 μην ες, το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 38% και ο διάμεσος PFS ήταν 3,9 μηνών.

6.2.3 Οι κλινικές μελέτες φάσης III

Το ELOQUENT-2 ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του συνδυασμού των ελοτουζουμάμπης, λεναλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης (ELD) με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (Ld) μόνο σε ασθενείς με υποτροπιάζον / ανθεκτικό MM [Lonial S et al. 2015]. Ο πληθυσμός της μελέτης περιελάμβανε 32% ασθενείς με κυτταρογενετική υψηλού κινδύνου και το 54% είχαν προηγουμένως μεταμοσχευθεί με αυτόλογα βλαστικά κύτταρα. Από τους 646 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη, το 6% είχε προηγουμένως λάβει λεναλιδομίδη αλλά είχε επιτύχει μερική ή καλύτερη ανταπόκριση και δεν παρουσίαζαν πρόοδο της νόσου κατά ή εντός 9 μηνών μετά τη θεραπεία με λεναλιδομίδη. Το 70% των ασθενών έλαβε προηγουμένως βορτεζομίμη και το 48% θαλιδομίδη. Οι ασθενείς έλαβαν ελοτουζουμάμπη στα 10 mg / kg ενδοφλεβίως στις ημέρες 1, 8, 15 και 22 ενός κύκλου 28 ημερών για τους πρώτους 2 κύκλους και στη συνέχεια τις ημέρες 1 και 15 από τον κύκλο 3 καθώς και τη λεναλιδομίδη στα 25 mg ημερησίως στις ημέρες 1-21. Στις ημέρες κατά τις οποίες ο ασθενής έλαβε ελοτουζουμάμπη, δόθηκε δεξαμεθαζόνη ως ενδοφλέβια δόση των 8 mg και δόση 28 mg από το στόμα και στις εβδομάδες εκτός της ελοτουζουμάμπης χορηγήθηκε 40 mg από του στόματος δεξαμεθαζόνη. Η ομάδα της ελοτουζουμάμπης παρουσίασε ανώτερη διάμεση PFS 19,4 μηνών (95% CI 16,6 έως 22,2 μήνες) σε

σύγκριση με την ομάδα ελέγχου 14,9 μηνών (95% CI 12,1 έως 17,2 μήνες) με αναλογία κινδύνου 0,70 ($p < 0,001$).

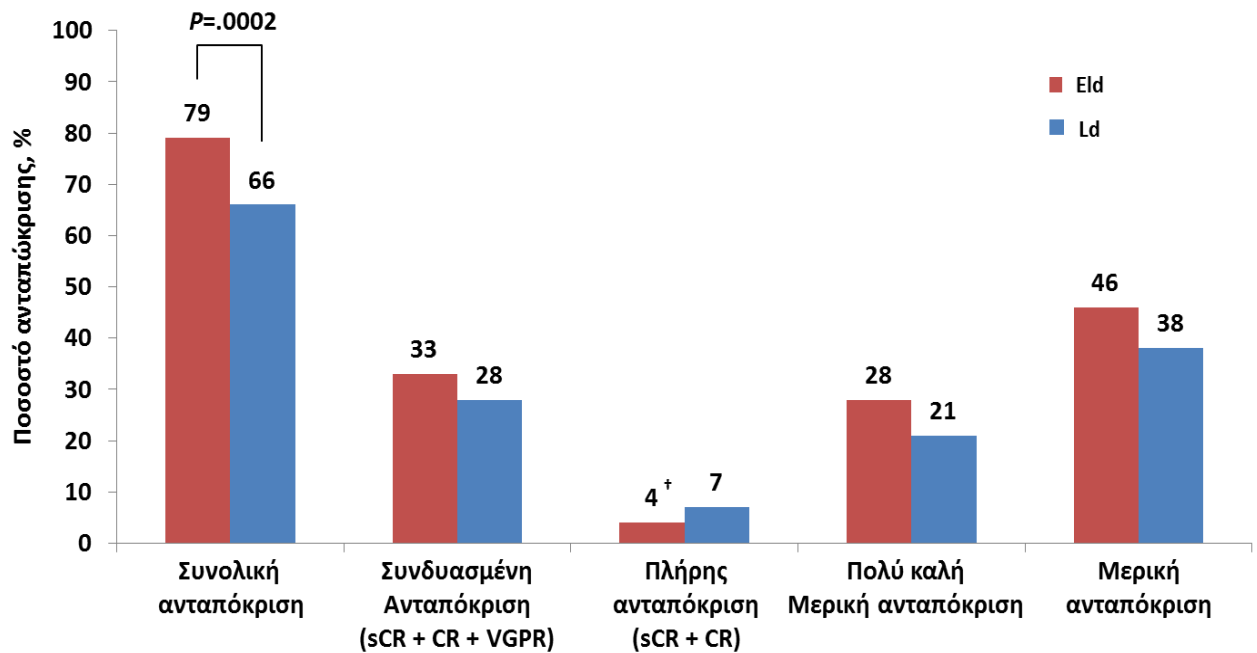
Σχήμα 4: Μελέτη ELOQUENT-2. Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου. [Lonial S et al. 2015].



PFS: Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, ELd: συνδυασμός ελοτουζουμάμπης, λεναλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης, Ld: Λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη.

Παρομοίως, το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν επίσης σημαντικά βελτιωμένο στην ομάδα της ελοτουζουμάμπης, 79% έναντι 66% στην ομάδα ελέγχου με αναλογία πιθανότητας 1,9 (95% CI 1,4 έως 2,8, $p < 0,001$). Το πλήρες ποσοστό ανταπόκρισης ήταν χαμηλότερο στην ομάδα της ελοτουζουμάμπης (4% έναντι 7%) πιθανώς λόγω της παρεμβολής της ελοτουζουμάμπης με την ανοσοδιέγερση. Ωστόσο, τα ποσοστά VGPR ήταν καλύτερα στην ομάδα της ελοτουζουμάμπης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (33% έναντι 28%). Ο διάμεσος χρόνος για την καλύτερη ανταπόκριση ήταν 2,8 μήνες και στις δύο ομάδες με πιο ανθεκτικές αποκρίσεις που παρατηρήθηκαν στην ομάδα της ελοτουζουμάμπης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (21 έναντι 17 μηνών).

Σχήμα 5: Μελέτη ELOQUENT-2. Ποσοστό ανταπόκρισης στη θεραπεία. [Lonial S et al. 2015].



sCR: Αυστηρή πλήρης ανταπόκριση, CR: πλήρης ανταπόκριση, VGPR: πολύ καλή μερική ανταπόκριση.

Η ουδετεροπενία βαθμού 3 ή 4 ήταν λιγότερο συχνή (34% έναντι 44%) και η λεμφοκυτταροπενία ήταν συχνότερη (77% έναντι 49%) στην ομάδα της ελοτουζουμάμπης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η ομάδα της ελοτουζουμάμπης εμφάνισε αυξημένο ποσοστό (10%) αντιδράσεων σχετιζόμενες με την έγχυση οι οποίες ήταν ως επί το πλείστον χαμηλού βαθμού και οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας μόνο σε 2 από τους 321 ασθενείς. Η συχνότητα της μόλυνσης από έρπητα ζωστήρα ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της ελοτουζουμάμπης (4,1 έναντι 2,2 ανά 100 ασθενείς-έτη) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, αλλά δεν υπήρχε διαφορά στα συνολικά ποσοστά μόλυνσης ή συχνότητα εμφάνισης ευκαιριακών λοιμώξεων μεταξύ των ομάδων. Η μελέτη αυτή οδήγησε το FDA έγκριση της ελοτουζουμάμπης τον Νοέμβριο του 2015 για τη θεραπεία υποτροπιάζουσας / ανθεκτικής MM σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη.

Πίνακας 4: Μελέτη ELOQUENT-2. Ανεπιθύμητες ενέργειες. [Lonial S et al. 2015].

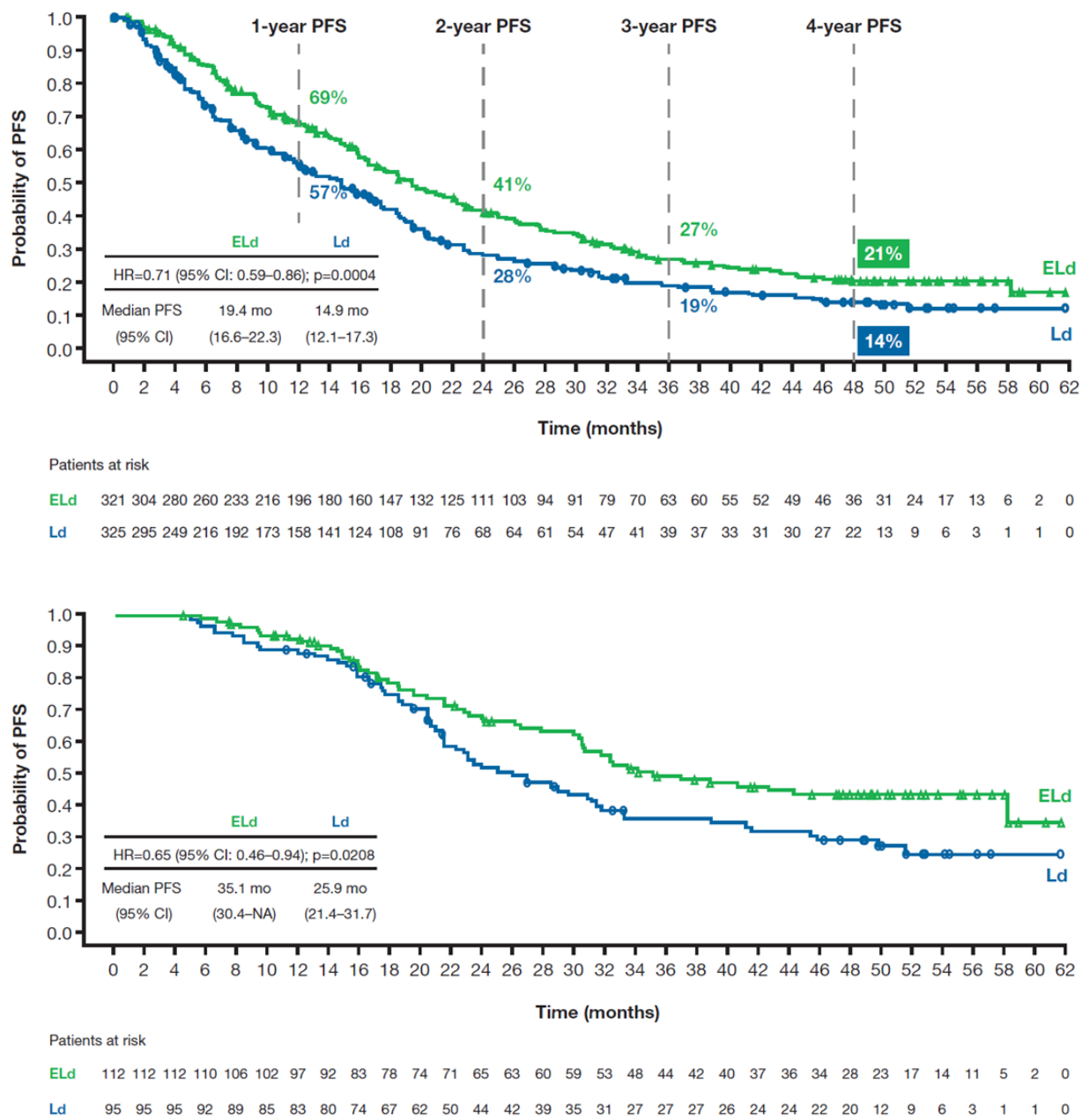
Ανεπιθύμητες ενέργειες, n (%)	ELd (n=318)		Ld (n=317)	
	Κάθε βαθμού	Βαθμός 3/4	Κάθε βαθμού	Βαθμός 3/4
Αιματολογική τοξικότητα				
Λυμφοκυτταροπενία	316 (99)	244 (77)	311 (98)	154 (49)
Αναιμία	306 (96)	60 (19)	301 (95)	67 (21)
Θρομβοκυτταροπενία	266 (84)	61 (19)	246 (78)	64 (20)
Ουδετεροπενία	260 (82)	107 (34)	281 (89)	138 (44)
Μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες				
Αδυναμία	149 (47)	27 (8)	123 (39)	26 (8)
Διάρροια	149 (47)	16 (5)	114 (36)	13 (4)
εμπύρετο	119 (37)	8 (3)	78 (25)	9 (3)
Δυσκοιλιότητα	113 (36)	4 (1)	86 (27)	1 (<1)
Βήχας	100 (31)	1 (<1)	57 (18)	0
Μυϊκό άλγος	95 (30)	1 (<1)	84 (26)	3 (1)
Οσφυαλγία	90 (28)	16 (5)	89 (28)	14 (4)
Περιφερικό οίδημα	82 (26)	4 (1)	70 (22)	1 (<1)
Ρινοφαρυγγίτιδα	78 (25)	0	61 (19)	0
Αϋπνία	73 (23)	6 (2)	82 (26)	8 (3)

Πίνακας 5: Μελέτη ELOQUENT-2. Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση. [Lonial S et al. 2015].

Σύμβαμα, n (%)¹	ELd (n=318)		
	Βαθμός 1/2	Βαθμός 3	Βαθμός 4/5
Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση	29 (9)	4 (1)	0
Εμπύρετο	10 (3)	0	0
Ρίγος	4 (1)	0	0
Υπέρταση	3 (1)	1 (<1)	0

Η τριετής παρακολούθηση της μελέτης ELOQUENT-2 παρουσιάστηκε στο ετήσιο συνέδριο ASCO 2016. Η ομάδα της Ελοτουζουμάμπης (ELd) έδειξε σημαντική βελτίωση στη PFS σε όλες τις αναφερόμενες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με κυτταρογενετική υψηλού κινδύνου και όλων των ηλικιακών ομάδων. Είναι σημαντικό ότι οι ασθενείς με del (17p) έδειξαν σημαντική βελτίωση σε PFS 21,2 μηνών σε σύγκριση με τους 14,9 μήνες στην ομάδα ελέγχου (HR 0,70, pD 0,042). Παρομοίως, οι ασθενείς με t (4:14) που έλαβαν θεραπεία με ELd παρουσίαζαν βελτιωμένη PFS 15,8 μηνών σε σύγκριση με τους 5,6 μήνες με Ld (HR 0,52, p D 0,027). Αυτό μεταφράζεται σε αύξηση της συνολικής επιβίωσης στην ομάδα ELd σε σύγκριση με την ομάδα Ld (29,8 έναντι 24,8 μήνες, HR 0,60) σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (ISS σταδίου 2 ή 3, κυτταρογενετική υψηλού κινδύνου t (4:14) ή del 17p). Αυτή η ανάλυση παρακολούθησης έδειξε ότι τα οφέλη από την προσθήκη της ελοτουζουμάμπης είναι διαχρονικά διαχρονικά και συνεχίζουν να ωφελούν τους ασθενείς υψηλού κινδύνου [Sagar Lonial PGR et al. 2016].

Σχήμα 6: Η τριετής παρακολούθηση της μελέτης ELOQUENT-2. [Lonial S et al. 2015].



6.2.4 Οι τρέχουσες κλινικές μελέτες

Έχουν ξεκινήσει αρκετές πρόσθετες μελέτες για την αξιολόγηση της ελοτουζουμάμπης ως παράγοντα κατά του μυελώματος σε διαφορετικούς συνδυασμούς οι οποίες συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 6: Οι τρέχουσες κλινικές μελέτες φάσης I. [Lee JK et al. 2017]

Μελέτη	Περιγραφή
SWOG S1211	Η μελέτη αξιολογεί το συνδυασμό λεναλιδομίδης, βορτεζομίδης, δεξαμεθαζόνης και ελοτουζουμάμπης ως θεραπεία νεοδιαγνωσθέντος MM. Μετά από θεραπευτική αγωγή συντήρησης με τον ίδιο συνδυασμό.
NCT02252263	Η μελέτη αξιολογεί τον συνδυασμό της ελοτουζουμάμπης με αντισώματα όπως την ουρελαμάμπη (μονοκλωνικό αντίσωμα CD137) και την λιριλουμάμπη (ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-KIR το οποίο εμποδίζει την αλληλεπίδραση μεταξύ των αναστολέων των υποδοχέων KIR2DL-1,2,3 και των συνδέσεων τους) σε υποτροπιάζον / ανθεκτικό MM που έχει επιτύχει VGPR ή CR με ελάχιστη υπολειμματική νόσο μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση.
NCT03023527	Η μελέτη αξιολογεί το συνδυασμό νιβολουμάμπης, πομαλιδόμидης και δεξαμεθαζόνης με και χωρίς ελοτουζουμάμπη σε ασθενείς που βρίσκονται στην πρώτη ή δεύτερη υποτροπή και είναι ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδα.
NCT02655458	Μελέτη της ελοτουζουμάμπης σε συνδυασμό με μεταμόσχευση αυτόλογων βλαστικών κυττάρων ακολουθούμενες από θεραπεία συντήρησης με λεναλιδομίδης σε ασθενείς που έχουν πετύχει τουλάχιστον μερική ανταπόκριση από θεραπεία

Πίνακας 7: Οι τρέχουσες κλινικές μελέτες φάσης II. [Lee JK et al. 2017]

Μελέτη	Περιγραφή
NCT02420860	Η μελέτη αξιολογεί τον συνδυασμό της ελοτουζουμάμπης και λεναλιδομίδης ως θεραπείας συντήρησης μετά από μεταμόσχευση αυτόλογων βλαστικών κυττάρων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση εντός 18 μηνών από την θεραπεία σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν MM
NCT01441973	Μελέτη βιοδεικτών που εξετάζει εάν η θεραπεία με ελοτουζουμάμπη σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο με έρπον μυελωμα που έχουν περισσότερα κύτταρα CD56dim NK θα βελτιώσει την ανταπόκριση
NCT02718833	Η μελέτη αυτή συνδυάζει την ελοτουζουμάμπη με πομαλιδόμυδη, βορτεζομίμη και δεξαμεθαζόνη για τη θεραπεία ασθενών με υποτροπιάζον / ανθεκτικό MM που έχουν λάβει τουλάχιστον 2 προηγούμενες θεραπείες έχουν υποτροπιάσει ή είναι ανθεκτικές τόσο στη λεναλιδομίδα όσο και στη βορτεζομίμη
NCT02654132 (ELOQUENT-3)	Τυχαιοποιημένη ανοιχτή μελέτη πομαλιδόμυδης και χαμηλής δόσης δεξαμεθαζόνης που έλαβαν θεραπεία με ή χωρίς ελοτουζουμάμπη σε ασθενείς με υποτροπιάζον /ανθεκτικό MM. Οι ασθενείς που περιλαμβάνονται στη μελέτη είναι ανθεκτικοί σε τουλάχιστον 2 προηγούμενες γραμμές θεραπείας που περιελάμβαναν λεναλιδομίδα και αναστολέα πρωτεασώματος
NCT03003728	Πιλοτική μελέτη στην οποία ασθενείς υψηλού κινδύνου με μυέλωμα, ανθεκτικοί τόσο σε αναστολείς πρωτεασώματος όσο και ανοσοτροποποιητικά φάρμακα, υποβάλλονται σε θεραπεία με ελοτουζουμάμπη σε συνδυασμό με διογκωμένα φονικά κύτταρα NK μετά από μεταμόσχευση αυτόλογων βλαστοκυττάρων.

Πίνακας 8: Οι τρέχουσες κλινικές μελέτες φάσης III. [Lee JK et al. 2017]

Μελέτη	Περιγραφή
NCT02726581 (CheckMate 602)	Αξιολογεί το κλινικό όφελος και την ασφάλεια του συνδυασμού ελοτουζουμάμπης, νιβολουμάμπης, πομαλιδομίμπης, και δεξαμεθαζόνης (NE-Pd) σε ασθενείς με υποτροπιάζον / ανθεκτικό MM.
NCT01891643 (ELO 1 Substudy)	Οι ασθενείς με MM που δεν έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία και οι οποίοι δεν είναι επιλέξιμοι για θεραπεία υψηλής δόσης και μεταμόσχευση αυτόλογων βλαστοκυττάρων υποβάλλονται σε θεραπεία με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη με ή χωρίς προσθήκη ελοτουζουμάμπης
NCT02495922	Τυχαιοποιημένη μελέτη που αξιολογεί την επίδραση της ελοτουζουμάμπης στην αγωγή με VRD σε ασθενείς με νέα διάγνωση πολλαπλού μυελώματος. Αξιολογεί επίσης την επίδραση της προσθήκης ελοτουζουμάμπης στη λεναλιδομίδη ως θεραπεία συντήρησης μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση και θεραπεία VRD
NCT01335399 (ELOQUENT-1)	Η μελέτη αυτή καθορίζει εάν η προσθήκη ελοτουζουμάμπης σε λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη θα βελτιώσει την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με MM που δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία, οι οποίοι δε μπορούν να υποβληθούν σε χημειοθεραπεία υψηλής δόσης και αυτόλογου μεταμόσχευση μυελού λόγω της ηλικίας τους ή των συννοσηροτήτων τους.

6.2.5 Σύγκριση της ελοτουζουμάμπης με άλλα εγκεκριμένα αντισώματα αντιμυελώματος

Το daratumumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ανθρώπινης IgGκ που στοχεύει το CD38 και έχει μελετηθεί ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη / δεξαμεθαζόνη και βορτεζομίμη / δεξαμεθαζόνη σε υποτροπιάζον / ανθεκτικό MM. Η ελοτουζουμάμη και το daratumumab δεν έχουν συγκριθεί μεταξύ τους ούτε μόνα τους ούτε σε συνδυασμένη θεραπεία σε ασθενείς με MM, αλλά καθώς και τα δύο αποτελούν εγκεκριμένες θεραπείες για το υποτροπιάζον / ανθεκτικό MM, οι αποφάσεις θεραπείας θα πρέπει να βασίζονται στη σχετική αποτελεσματικότητα που παρατηρείται στις αντίστοιχες μελέτες. Η μονοθεραπεία με το Daratumumab σε ανθεκτικό MM στη θεραπεία, έδειξε ένα συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης 36% και δεν παρουσιάστηκε τοξικότητα που να περιορίζει τη δόση στις μελέτες φάσης I / II. Αυτό σε αντίθεση με τη μονοθεραπεία με ελοτουζουμάμη, η οποία δεν παρουσίασε σημαντική δραστηριότητα ως μονοθεραπεία σε μελέτες φάσης I [Sagar Lonial PGR et al. 2016]. Στη μελέτη φάσης III POLLUX, 569 ασθενείς με υποτροπιάζον ανθεκτικό MM είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με λεναλιδομίδη / δεξαμεθαζόνη με ή χωρίς daratumumab. Το πρόγραμμα θεραπείας για το συνδυασμό λεναλιδομίδη / δεξαμεθαζόνη ήταν παρόμοιο με εκείνο της μελέτης ELOQUENT-2 που αναφέρθηκε παραπάνω. Στην ομάδα του daratumumab το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 92,9%, το 43,1% των ασθενών πέτυχε πλήρη ανταπόκριση και το 32,7% πέτυχε ένα VGPR. Σε διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 13,5 μηνών, παρουσιάστηκε πρόοδος νόσου στο 18,5% στην ομάδα του daratumumab σε σύγκριση με 41% στην ομάδα ελέγχου (HR 0,37, $p < 0,001$). παρουσιάστηκε υψηλότερη συχνότητα ουδετεροπενίας βαθμού 3/4 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με daratumumab 51,9% σε σύγκριση με 37% της ομάδας ελέγχου. Παρομοίως, η εμπύρετη ουδετεροπενία εμφανίστηκε στο 5,7% των ασθενών στην ομάδα του daratumumab σε σύγκριση με 2,5% της ομάδας ελέγχου. Οι τιμές της θρομβοπενίας ήταν παρόμοιες και η αναιμία βαθμού 3/4 ήταν λιγότερο συχνή στην ομάδα του daratumumab (12,4% έναντι 19,6%). Η συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων έγχυσης ήταν 47,7% αλλά ήταν ως επί το πλείστον βαθμού 1 ή 2 με μόνο 5,3% με βαθμού 3 και 0% αντιδράσεις έγχυσης βαθμού 4. Η αντίδραση έγχυσης που εκδηλώνεται συχνότερα ως βήχας, δύσπνοια ή έμετος και είναι διαφορετική από τις αντιδράσεις έγχυσης που παρατηρήθηκαν με την ελοτουζουμάμη που περιελάμβανε πυρετό, ρίγη και υπέρταση. Η επίπτωση των αντιδράσεων έγχυσης με daratumumab ήταν επίσης υψηλότερη σε σύγκριση με την ελοτουζουμάμη (10% στη μελέτη ELOQUENT-2). Συνολικά, υπήρχαν υψηλότερα ποσοστά ΑΕ βαθμού 3/4 στην ομάδα του daratumumab (48,8% έναντι 42%) αλλά τα ποσοστά διακοπής ήταν εξίσου χαμηλά και στα δύο σκέλη της μελέτης [Sagar Lonial PGR et al. 2016]. Εάν τα αποτελέσματα αυτά συγκριθούν με τη μελέτη ELOQUENT-2 σε παρόμοιο πληθυσμό ασθενών, το daratumumab βελτιώνει σημαντικά την ανταπόκριση στη θεραπεία με πολύ υψηλότερο ποσοστό ασθενών που επιτυγχάνουν CR ή VGPR σε σύγκριση με την ελοτουζουμάμη τόσο ως μονοθεραπεία όσο και σε

συνδυασμό με τα συνήθη θεραπευτικά σχήματα. Ωστόσο οι ασθενείς της μελέτης POLLUX γενικά είχαν καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία με σημαντικό ποσοστό ασθενών και στην ομάδα ελέγχου, επιτυγχάνοντας υψηλότερη CR ή VGPR σε σύγκριση με τη μελέτη ELOQUENT-2. Ωστόσο, η σημαντική βελτίωση των ποσοστών ανταπόκρισης και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη με καλή ανεκτικότητα μας κάνει να πιστεύουμε ότι σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών με υποτροπιάζον / ανθεκτικό MM, το daratumumab θα ήταν καλύτερη επιλογή σε σύγκριση με την ελοτουζουμάμπη σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη / δεξαμεθαζόνη (ή ακόμα και βορτεζομίμπη / δεξαμεθαζόνη) και μπορεί ακόμη να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία σε ασθενείς ανθεκτικούς τόσο στη βορτεζομίμπη όσο και στη λεναλιδομίδη.

7.0 Συμπεράσματα

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, παρατηρήθηκε μια μεταβολή στη θεραπεία του καρκίνου με την εμφάνιση ανοσοθεραπειών όπως οι αναστολείς των υποδοχέων του CTLA-4 και PD1 / PDL1. Η ελοτουζουμάμπη αποτελεί την πρώτη ανοσο-θεραπεία που του πολλαπλού μυέλωματος για υποτροπιάζουσα / ανθεκτική νόσο. Παρόλο που τα προκλινικά δεδομένα ήταν πολύ ελπιδοφόρα, οι κλινικές μελέτες φάσης I απέτυχαν να παρουσιάσουν σημαντικά οφέλη όταν η ελοτουζουμάμπη χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία. Ωστόσο, σε συνδυασμό με βορτεζομίμπη / δεξαμεθαζόνη ή λεναλιδομίδη / δεξαμεθαζόνη, η θεραπεία με ελοτουζουμάμπη παρουσίασε σημαντικά οφέλη. Επιπλέον, παρόλο που αρχικές μελέτες έδειξαν σημαντικές αντιδράσεις έγχυσης, στις υπόλοιπες μελέτες η ελοτουζουμάμπη ήταν καλά ανεκτή εάν συγχωρηθούν και άλλα φάρμακα που μειώνουν αυτές τις αντιδράσεις.

8.0 Βιβλιογραφία

Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2011; 118: 4519–4529.

Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538–e548.

Rajkumar SV. Updated diagnostic criteria and staging system for multiple myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016; 35: e418–e423.

Terpos E, Kleber M, Engelhardt M et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica* 2015; 100: 1254–1266.

Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412–3420.

Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 2016; 127: 2955–2962.

Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2863–2869.

Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood* 2015; 125: 2068–2074.

Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011; 117: 4691–4695.

Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016; 17: e328–e346.

San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359: 906–917.

Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 2014; 371: 906–917.

Fayers PM, Palumbo A, Hulin C et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 2011; 118: 1239–1247.

Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood* 2015; 125: 3076–3084.

Durie BG, Hoering A, Abidi MH et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, openlabel, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 519–527.

Poñisch W, Mitrou PS, Merkle K et al. Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone – a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132: 205–212.

Palumbo A, Hajek R, Delforge M et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366: 1759–1769.

Zweegman S, van der Holt B, Mellqvist UH et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma. *Blood* 2016; 127: 1109–1116.

Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood* 2011; 118: 1231–1238.

Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C et al. Autologous transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs: a phase III study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM/DFCI 2009 trial). *Blood* 2015; 126: abstr. 391.

Cavo M, Palumbo A, Zweegman S et al. Upfront autologous stem cell transplantation (ASCT) versus novel agent-based therapy for multiple myeloma (MM): a randomized phase 3 study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95MMtrial). *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl): abstr. 8000.

Mai EK, Bertsch U, Duřig J et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2015; 29: 1721–1729.

Moreau P, Hulin C, Macro M et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood* 2016; 127: 2569–2574.

Korde N, Roschewski M, Zingone A et al. Treatment with carfilzomiblenalidomide-dexamethasone with lenalidomide extension in patients with smoldering or newly diagnosed multiple myeloma. *JAMA Oncol* 2015; 1: 746–754.

Moreau P, Facon T, Attal M et al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimen for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. *Blood* 2002; 99: 731–735.

Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of

the randomized phase III HOVON-65/GMMGHD4 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2946–2955.

Palumbo A, Bringhen S, Larocca A et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *J Clin Oncol* 2014; 32: 634–640.

Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J et al. Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial. *Blood* 2012; 120: 2581–2588.

Attal M, Palumbo A, Holstein SA et al. Lenalidomide maintenance after high-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma: a meta-analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2016; 34(Suppl): abstr. 8001.

Laubach J, Garderet L, Mahindra A et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2016; 30: 1005–1017.

San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1195–1206.

Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015; 372: 142–152.

Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 27–38.

Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015; 373: 621–631.

Moreau P, Masszi T, Grzasko N et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 374: 1621–1634.

San Miguel J, Weisel K, Moreau P et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1055–1066.

Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2016; 128: 37–44.

Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375: 754–766.

Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375: 1319–1331.

Giralt S, Garderet L, Durie B et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 2039–2051.

Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2014 update on diagnosis, riskstratification, and management. *Am J Hematol* 2014; 89: 999–1009.

Reed V, Shah J, Medeiros LJ et al. Solitary plasmacytomas: outcome and prognostic factors after definitive radiation therapy. *Cancer* 2011; 117: 4468–4474.

Paiva B, Chandia M, Vidriales MB et al. Multiparameter flow cytometry for staging of solitary bone plasmacytoma: new criteria for risk of progression to myeloma. *Blood* 2014; 124: 1300–1303.

Fernandez de Larrea C, Kyle RA, Durie BG et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2013; 27: 780–791.

Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2347–2357.

Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011; 154: 76–103.

Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2010; 28:4976–4984.

Usmani SZ, Crowley J, Hoering A et al. Improvement in long-term outcomes with successive Total Therapy trials for multiple myeloma: are patients now being cured? *Leukemia* 2013; 27: 226–232.

Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139–144.

Stefanova I, Horejs V, Ansotegui IJ, Knapp W, Stockinger H. GPIanchored cell-surface molecules complexed to protein tyrosine kinases. *Science* 1991; 254(5034):1016-9; <https://doi.org/10.1126/science.1719635>

Wu N, Veillette A. SLAM family receptors in normal immunity and immune pathologies. *Curr Opin Immunol* 2016; 38:45-51; PMID:26682762; <https://doi.org/10.1016/j.coi.2015.11.003>

Lonial S, Vij R, Harousseau JL, Facon T, Moreau P, Mazumder A, Kaufman JL, Leleu X, Tsao LC, Westland C, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2012; 30 (16):1953-9; <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.2649>

Cannons JL, Tangye SG, Schwartzberg PL. SLAM family receptors and SAP adaptors in immunity. *Annu Rev Immunol* 2011; 29:665- 705; PMID:21219180; <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101302>

Dong Z, Davidson D, Perez-Quintero LA, Kurosaki T, Swat W, Veillette A. The adaptor SAP controls NK cell activation by regulating the enzymes Vav-1 and SHIP-1 and by enhancing conjugates with target cells. *Immunity* 2012; 36(6):974-85; <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.03.023>

Abadia-Molina AC, Ji H, Faubion WA, Julien A, Latchman Y, Yagita H, Sharpe A, Bhan AK, Terhorst C. CD48 controls T-cell and antigenpresenting cell functions in experimental colitis. *Gastroenterology* 2006; 130(2):424-34; <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.12.009>

Raziorrouh B, Schraut W, Gerlach T, Nowack D, Gr€uner NH, Ulsenheimer A, Zachoval R, W€achtler M, Spannagl M, Haas J, et al. The immunoregulatory role of CD244 in chronic hepatitis B infection and its inhibitory potential on virus-specific CD8C T-cell function. *Hepatology* 2010; 52(6):1934-47; <https://doi.org/10.1002/hep.23936>

Lee JK, Boles KS, Mathew PA. Molecular and functional characterization of a CS1 (CRACC) splice variant expressed in human NK cells that does not contain immunoreceptor tyrosine-based switch motifs. *Eur J Immunol* 2004; 34(10):2791-9; PMID:15368295

Bouchon A, Cella M, Grierson HL, Cohen JI, Colonna M. Activation of NK cell-mediated cytotoxicity by a SAP-independent receptor of the CD2 family. *J Immunol* 2001; 167(10):5517-21.

De Salort J, Sintes J, Llin as L, Matesanz-Isabel J, Engel P. Expression of SLAM (CD150) cell-surface receptors on human B-cell subsets: from pro-B to plasma cells. *Immunol Lett* 2011; 134(2):129-36.

Kim JR, Horton NC, Mathew SO, Mathew PA. CS1 (SLAMF7) inhibits production of proinflammatory cytokines by activated monocytes. *Inflamm Res* 2013; 62(8):765-72.

Hsi ED, Steinle R, Balasa B, Szmania S, Draksharapu A, Shum BP, Huseni M, Powers D, Nanisetti A, Zhang Y, et al. CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2008; 14(9):2775-84.

Su AI, Wiltshire T, Batalov S, Lapp H, Ching KA, Block D, Zhang J, Soden R, Hayakawa M, Kreiman G, et al. A gene atlas of the mouse and human protein-encoding transcriptomes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(16):6062-7.

Tai YT, Dillon M, Song W, Leiba M, Li XF, Burger P, Lee AI, Podar K, Hideshima T, Rice AG, et al. Anti-CS1 humanized monoclonal antibody HuLuc63 inhibits myeloma cell adhesion and induces antibody- dependent cellular cytotoxicity in the bone marrow milieu. *Blood* 2008; 112(4):1329-37.

Audie Rice, Anne van Abbema, Lynne Jesaitis, Melanie Wong, Stacey Lawson, Gao Liu, Yin Zhang, David Powers, Susan Rhodes, Ingrid Caras, Debbie Law, Daniel Afar. Eradication of Tumors in Pre-Clinical Models of Multiple Myeloma by Anti-

CS1 Monoclonal Antibody HuLuc63: Mechanism of Action Studies. *Blood* 2006; 108:3503.

van Rhee F, Szmania SM, Dillon M, van Abbema AM, Li X, Stone MK, Garg TK, Shi J, Moreno-Bost AM, Yun R, et al. Combinatorial efficacy of anti-CS1 monoclonal antibody elotuzumab (HuLuc63) and bortezomib against multiple myeloma. *Mol Cancer Ther* 2009; 8(9):2616-24.

Collins SM, Bakan CE, Swartzel GD, Hofmeister CC, Efebera YA, Kwon H, Starling GC, Ciarlariello D, Bhaskar S, Briercheck EL, et al. Elotuzumab directly enhances NK cell cytotoxicity against myeloma via CS1 ligation: evidence for augmented NK cell function complementing ADCC. *Cancer Immunol Immunother* 2013; 62(12):1841-9; <https://doi.org/10.1007/s00262-013-1493-8>

Caroline Sola MB, Cecile Bonnafe, Elodie Bonnet Nicolas Fuseri, Robert F Graziano, Yannis Morel, Pascale Andre. Lirilumab Enhances Anti-Tumor Efficacy of Elotuzumab. *Blood* 2014; 124:4711.

Michael Robbins MJ-K, Gennaro Dito, Pascale Andre, Hui-fen Zhang, Natalie Bezman, Robert F Graziano. Effects of IL-21, KIR Blockade, and CD137 Agonism on the Non-Clinical Activity of Elotuzumab. *Blood* 2014; 124:4717.

Zonder JA, Mohrbacher AF, Singhal S, van Rhee F, Bensinger WI, Ding H, Fry J, Afar DE, Singhal AK. A phase 1, multicenter, openlabel, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. *Blood* 2012; 120(3):552-9; <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-360552>

Jakubowiak AJ, Benson DM, Bensinger W, Siegel DS, Zimmerman TM, Mohrbacher A, Richardson PG, Afar DE, Singhal AK, Anderson KC. Phase I trial of anti-CS1 monoclonal antibody elotuzumab in combination with bortezomib in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2012; 30(16):1960-5; <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.7069>

Berdeja J, Jagannath S, Zonder J, Badros A, Kaufman JL, Manges R, Gupta M, Tendolkar A, Lynch M, Bleickardt E, et al. Pharmacokinetics and Safety of Elotuzumab Combined With Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma and Various Levels of Renal Impairment: Results of a Phase Ib Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016; 16(3):129-38; <https://doi.org/10.1016/j.clml.2015.12.007>

Richardson Paul G Moreau Philippe SJ, Andrzej Jakubowiak, Raab Marc S Thierry Facon, Ravi Vij, Darrell J. White, Donna Reece, Lotfi Benboubker, Jeffrey A Zonder, Wei Deng, Glenn Kroog, Singhal Anil K and Sagar Lonial. A Phase 2 Study of Elotuzumab (Elo) in Combination with Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone (Ld) in Patients (pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (R/R MM): Updated Results. *Blood* 2012; 120:202.

Richardson PG, Jagannath S, Moreau P, Jakubowiak AJ, Raab MS, Facon T, Vij R, White D, Reece DE, Benboubker L, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: final phase 2 results from the randomised, open-label, phase 1b-2 dose-escalation study. *Lancet Haematol* 2015; 2(12):e516-27; [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00197-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00197-0)

Jakubowiak A, Offidani M, Pegourie B, De La Rubia J, Garderet L, Laribi K, Bosi A, Marasca R, Laubach J, Mohrbacher A, et al. Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/ dexamethasone for relapsed/refractory MM. *Blood* 2016; 127 (23):2833-40; <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-694604>

Mateos MV, Granell M, Oriol A, Martinez-Lopez J, Blade J, Hernandez MT, Martin J, Gironella M, Lynch M, Bleickardt E, et al. Elotuzumab in combination with thalidomide and low-dose dexamethasone: a phase 2 single-arm safety study in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2016; 175(3):448-56.

Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, Walter-Croneck A, Moreau P, Mateos MV, Magen H, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015; 373(7):621-31.

Sagar Lonial PGR, Maria-Victoria Mateos, Katja Weisel, Meletios A. Dimopoulos, Philippe Moreau, Oumar Sy, Jessica Katz, Manish Gupta, Antonio Palumbo. Winship Cancer Institute, Emory University, Atlanta, GA; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; Complejo Asistencial Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca, Spain; University of Tübingen, Tübingen, Germany; National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; University Hospital, Nantes, France; Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ; A.O.U. San Giovanni Battista di Torino - Ospedale Molinette, Torino, Italy, ELOQUENT-2 update: Phase III study of elotuzumab plus lenalidomide/ dexamethasone (ELd) vs Ld in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)—Identifying responders by subset analysis. *J Clin Oncol* 2016; 34(suppl; abstr 8037), 2016 ASCO Annual Meeting.

Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, Minnema MC, Lassen U, Krejcik J, Palumbo A, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015; 373(13):1207-19.

Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N, Orłowski RZ, Komarnicki M, Suzuki K, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375(14):1319-31.