



**ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ**

**Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία**

**<< Η καρφιλζομίμη στο πολλαπλόν μυέλωμα: από το προκλινικό στάδιο στην κλινική  
ανάπτυξη >>**

**Αικατερίνη Αδαμοπούλου**

**Χημικός**

**Επιβλέπων Καθηγητής: κ. Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής, ΕΚΠΑ**

**ΑΘΗΝΑ 2020**



**ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ**

**Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία**

**<< Η καρφιλζομίμπη στο πολλαπλούν μυέλωμα: από το προκλινικό στάδιο στην κλινική ανάπτυξη >>**

**Αικατερίνη Αδαμοπούλου**

**Χημικός**

**Εξεταστική Τριμελής Επιτροπή**

- 1) Ευάγγελος Τέρπος(Επιβλέπων), Καθηγητής Ιατρικής, ΕΚΠΑ**
- 2) Ιωάννης Τρουγκάκος, Καθηγητής Βιολογίας, ΕΚΠΑ**
- 3) Ουρανία Τσιτσιλώνη, Καθηγήτρια Βιολογίας, ΕΚΠΑ**

**ΑΘΗΝΑ 2020**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το πολλαπλούν ή πλασματοκυτταρικό μύελωμα είναι μια από τις πιο συχνές αιματολογικές κακοήθειες, απόρροια της κλωνικής έκφρασης των ανοσοεκκριτικών κυττάρων, φυσιολογικά των οποίων είναι τα πλασματοκύτταρα. Το πολλαπλούν μύελωμα, στο 85% των περιπτώσεων, εντοπίζεται στο μυελό των οστών, κάτι που συνοδεύεται από ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των νεοπλασματικών κλώνων μέσα σε αυτόν, με συνέπεια τον περιορισμό της φυσιολογικής αιμοποίησης. Παρά την σημαντική πρόοδο που έχει επιτευχθεί τα τελευταία χρόνια για τη θεραπεία του, συνεχίζει να αποτελεί μια ανίατη ασθένεια με εμφάνιση υποτροπών, ακόμα και εάν μετά την αρχική αγωγή υπάρξει πλήρης ύφεση της νόσου. Τις υποτροπές αυτές καλείται να αντιμετωπίσει η επιστήμη τα τελευταία χρόνια με διάφορων ειδών θεραπείες, μια εκ των οποίων αποτελούν οι αναστολείς πρωτεασώματος. Το πρωτεάσωμα συμμετέχει σε διάφορες κυτταρικές λειτουργίες όπως η απαλλαγή των κυττάρων από τα μη φυσιολογικά ή λανθασμένα διπλωμένα πολυπεπίδια. Οι πρωτεΐνες που πρόκειται να διασπαστούν ενώνονται με μια μικρή πρωτεΐνη που ονομάζεται ουβικιτίνη και η αντίδραση της σύνδεσης αυτής καταλύεται από ένζυμα που ονομάζονται λιγάσες ουβικιτίνης. Βασική λειτουργία του είναι η αποικοδόμηση των ενδοκυττάρων πρωτεϊνών, ρυθμίζοντας με αυτόν τον τρόπο τη μεταγραφή διαφόρων γονιδίων, τον κυτταρικό κύκλο, την απόπτωση, την κυτταρική διήθηση, την εξέλιξη της φλεγμονής και την αγγειογένεση. Έτσι, οι αναστολείς πρωτεασώματος δρουν κατά κύριο λόγο ενεργοποιώντας το μονοπάτι απόκρισης στις μη διπλωμένες πρωτεΐνες και οδηγώντας στην απόπτωση κυρίως κύτταρα με αυξημένο περιεχόμενο σε μη διπλωμένες πρωτεΐνες ή πρωτεΐνες που οδεύουν προς αποικοδόμηση, μια κατάσταση που εμφανίζεται πολύ έντονα στα καρκινικά κύτταρα. Όλα τα παραπάνω, τους καθιστούν κατάλληλους για χορήγηση σε ασθενείς, καθώς τα φυσιολογικά κύτταρα επηρεάζονται σε πολύ μικρότερο βαθμό από τα καρκινικά και μπορούν να ανακτήσουν πιο γρήγορα την ενεργότητα του πρωτεασώματος. Μέχρι σήμερα έχουν αναπτυχθεί αναστολείς 1ης, 2ης γενιάς, καθώς και νέοι που χορηγούνται δια της στοματικής οδού. Στην παρούσα εργασία αναλύεται ένας αναστολέας 2ης γενιάς, η καρφιλζομίμπη, από το προκλινικό στάδιο μέχρι την κλινική ανάπτυξη. Η καρφιλζομίμπη είναι ένας μη αντιστρεπτός αναστολέας πρωτεασώματος ο οποίος χορηγείται σε άτομα που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, εγκεκριμένος τόσο από τις Αμερικάνικες όσο και από τις Ευρωπαϊκές αρχές. Οι προκλινικές μελέτες της καρφιλζομίμπης παρείχαν τη βάση για κλινικές δοκιμές των επόμενων φάσεων της μελέτης στη θεραπεία αιματολογικών κακοηθειών. Σε αυτές, φάνηκε πως η καρφιλζομίμπη έχει αντιπολλαπλασιαστική και προαποπτωτική δράση σε αιματολογικούς όγκους. Στα ζώα, ανέστειλε τη δράση του πρωτεασώματος στο αίμα και στους ιστούς και καθυστέρησε την ανάπτυξη όγκων σε μοντέλα πολλαπλού μυελώματος. Οι μελέτες φάσης I είχαν ως κύριο στόχο να εκτιμήσουν την ασφάλεια του προϊόντος, το όριο ανθεκτικότητας και τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ οι μελέτες φάσης II να διερευνήσουν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, την ασφάλεια του έναντι στους ασθενείς καθώς και το δοσολογικό σχήμα τόσο με αποκλειστική χορήγηση καρφιλζομίμπης όσο και σε συνδυασμό της με άλλες θεραπείες. Τέλος, οι μελέτες φάσης III αποτέλεσαν το τελευταίο βήμα για τη σχεδιασμένη αξιολόγηση του νέου φαρμακευτικού προϊόντος πριν την τελική του κυκλοφορία και είχαν ως κύριο στόχο να διερευνήσουν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου και

οποιοσδήποτε παρενέργειες παρουσιαστούν. Τις δυο πιο σημαντικές μελέτες τέτοιου τύπου αποτέλεσαν η τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, πολυκεντρική μελέτη Aspíge κατά την οποία εκτιμήθηκε ο συνδυασμός της καρφιλζομίμπης με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη και η τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, ελεγχόμενη μελέτη Endeavor κατά την οποία εκτιμήθηκε ο συνδυασμός της καρφιλζομίμπης με τη δεξαμεθαζόνη. Πρωταρχικός στόχος και των δύο τελευταίων μελετών ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στον πληθυσμό. Συμπερασματικά, η χορήγηση καρφιλζομίμπης έδειξε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα έναντι του πολλαπλούν μυελώματος τόσο ως μονοθεραπεία όσο και σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα έναντι στον πολλαπλούν ή πλασματοκυτταρικό μύελωμα.

## SUMMARY

Multiple or plasma cell myeloma is one of the most common hematological malignancies, resulting from the malignant plasma cells accumulate in bone marrow – crowding out the normal plasma cells that help fight infection. Multiple myeloma, in 85% of cases, is found in the bone marrow, which is accompanied by uncontrolled proliferation of neoplastic clones within it, thus limiting normal hematopoiesization. Despite the significant progress made in recent years in its treatment, it continues to be an incurable disease with the appearance of relapses, even if after the initial treatment there is a complete remission of the disease. These relapses have been addressed by science in recent years with various types of treatments, one of which is the use of proteasoma inhibitors. The protease is involved in various cellular functions such as ridding cells of abnormal or incorrectly folded polypeptides. The proteins to be broken down are joined by a small protein called ubiquitin and the reaction of this binding is catalyzed by enzymes called ubiquitin ligases. Its main function is the degradation of intracellular proteins, thus regulating the transcription of various genes, the cell cycle, apoptosis, cell filtration, the progression of inflammation and angiogenesis . Thus, proteasoma inhibitors act primarily by activating the response pathway to unfolded proteins and leading to the apoptosis of mainly cells with increased content in unfolded proteins or proteins that are heading for degradation, a condition that occurs very strongly in cancer cells. All of the above make them suitable for administer to patients, as normal cells are affected to a much lesser extent than cancerous cells and can more quickly regain the activity of the protease. To date, 1st and 2nd generation inhibitors have been developed, as well as newer ones that can administered through the oral tract. This paper analyses a 2nd generation inhibitor, carfilzomib, from the preclinical stage all the way to clinical development. Carfilzomib is a non-reversible proteasoma inhibitor given to people who have received prior treatment, approved by both the American and European authorities. Preclinical studies of carfilzomib provided the basis for the next phases of the study in the treatment of hematological malignancies. In them, it appeared that carfilzomib has an anti-multi-triple and pre-declining effect on esmatological tumors. In animals, it inhibited the action of proteasoma in blood and tissues and delayed the development of tumors in multiple myeloma models. The main objective of the phase I studies was to assess product safety, the resistance limit and adverse reactions, while phase II studies investigated the efficacy of the drug, its safety towards patients and the dosing regimen both with exclusive administration of carfilzimib and in combination with other treatments. Finally, the phase III studies were the last step in the planned evaluation of the new medicinal product prior to its final release and were primarily intended to investigate the efficacy of the drug and any side effects that occur. The two most important studies of this type were the randomized, open, multicenter Aspire study in which the combination of carfilzomib with lenalidomide and dexamethasone was assessed and the randomized, open, controlled Endeavor study in which the combination of carfilzomib and dexamethasone was assessed. The primary objective of both recent studies was survival without disease progression in the population. In conclusion, the administration of carfilzomib showed greater efficacy against multiple myeloma both as monotherapy and in combination with other drugs compared to other courses of treatment used for multiple or plasma cell myeloma.

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών “Εφαρμογές της Βιολογίας στην Ιατρική”, των τμημάτων Βιολογίας και Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, με σκοπό την απόκτηση του τίτλου.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα Καθηγητή μου κ. Ευάγγελο Τέρπο για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε με την ανάθεση του συγκεκριμένου θέματος, την επιστημονική του καθοδήγηση, τη διαρκή στήριξή του καθόλη τη διάρκεια διεξαγωγής έρευνας και συγγραφής της παρούσας εργασίας, καθώς και για την εξ’ολοκλήρου άριστη συνεργασία.

Επιπλέον, ευχαριστώ την οικογένειά μου, τα οικεία μου πρόσωπα, τους συμφοιτητές μου και γενικότερα όλους όσους με στήριξαν όλα αυτά τα χρόνια.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	3
SUMMARY .....	5
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	6
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	7
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ.....	8
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	9
ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ.....	10
Τι είναι ο καρκίνος.....	10
Πολλαπλούν Μυέλωμα.....	12
Θεραπείες για το πολλαπλούν μυέλωμα.....	13
Πρωτεάσωμα.....	15
Αναστολείς πρωτεασώματος.....	17
Μηχανισμός δράσης αναστολέων πρωτεασώματος.....	18
Αναστολείς πρωτεασώματος και πολλαπλούν μυέλωμα.....	19
Κατηγορίες αναστολέων πρωτεασώματος.....	19
Αναστολείς δεύτερης γενιάς.....	20
Τι είναι η Καρφιλζομίμη.....	20
Προκλινικές μελέτες – Καρφιλζομίμη.....	21
Μελέτες Φάσης I.....	23
Μελέτες Φάσης II.....	25
Μελέτες Φάσης III.....	26
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	37
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	39

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

UPR	Unfolded Protein Response / Μονοπάτι απόκρισης μη διπλωμένων πρωτεϊνών
UPS	Ubiquitin–Proteasome system / Σύστημα ουβικιτίνης – πρωτεασώματος
DNA	Deoxyribonucleic Acid / Δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ
FDA	Food & Drug Administration, USA / Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων
EMA	European Medicines Agency, EU / Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων
TCF	Transcription factor / Συντελεστής μεταγραφής
CT-L	Chymotrypsin-like / Τύπου χυμοθρυψίνης
QD	Once a day / Μία φορά ημερησίως
IV	Intravenous / Ενδοφλέβια
BSA	Body Surface Area / Επιφάνεια Ανθρωπίνου Σώματος
MED	Minimum effective dose / Ελάχιστη αποτελεσματική δόση
DLT	Dose limiting toxicity / Δοσοπεριοριστική τοξικότητα
PR	Partial response / Μερική απόκριση
MR	Minimum response / Ελάχιστη απόκριση
CR	Complete response / Πλήρης απόκριση
ORR	Overall response rate / Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης
SCT	Stem-cell transplantation / Μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων
CBR	Clinical benefit rate / Ρυθμός κλινικού οφέλους
NYHA	New York Heart Association / Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης
LVEF	Left valve ejection fraction / Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας



## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Αναφορικά με την μεθοδολογία της εργασίας, οι ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν στο διαδίκτυο για τον εντοπισμό της βιβλιογραφίας είναι:

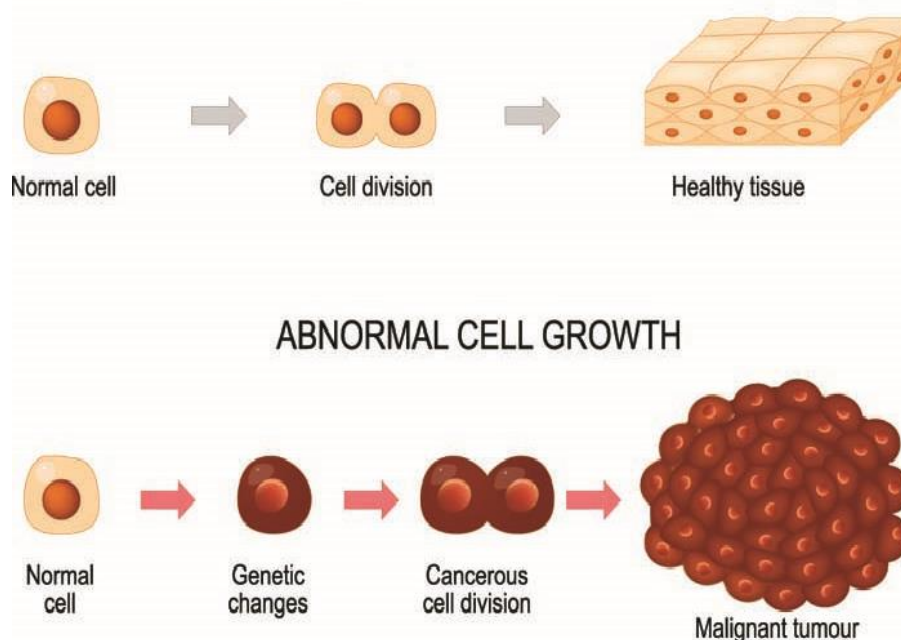
1. Η βάση δεδομένων της Εθνικής Βιβλιοθήκης των Η.Π.Α στην Ιατρική (National Centre for Biotechnology Information at the National Library of Medicine):
  - PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>),
  - PubMed Central (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>),
  - MEDLINE (<https://www.nlm.nih.gov/bsd/medline.html>),
  - PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>),
2. Η βάση δεδομένων The Lancet (<https://www.thelancet.com/journals/lancet/home>),
3. Η βάση δεδομένων του Cancer Network: Home of Journal Oncology (<https://www.cancernetwork.com/>),
4. Η βάση δεδομένων Research Gate (<https://www.researchgate.net/>),
5. Η βάση δεδομένων Blood Journal της American Society of Hematology (ASH), (<https://ashpublications.org/blood>),
6. Η βάση δεδομένων του Scopus Review (<https://www.scopus.com/home.uri>).

Τέλος, έγινε χρήση των μηχανών αναζήτησης google και google scholar.

Η βιβλιογραφία μελετήθηκε εκτενώς, με σκοπό την αφομοίωση της και την συγγραφή της εργασίας.

## ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ

### Τι είναι ο καρκίνος



**Εικόνα 1:** Σύγκριση φυσιολογικής ανάπτυξης κυττάρων σε υγιή ιστό και καρκινικών κυττάρων (<https://www.nursingce.com/ceu-courses/oncology-prescribing>).

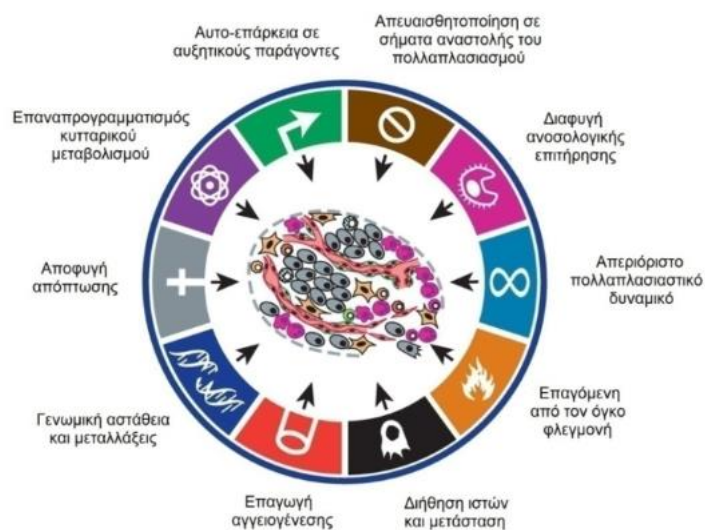
Ο καρκίνος ή αλλιώς κακοήθης νεοπλασία, είναι όρος που χρησιμοποιείται για ένα μεγάλο σύνολο παθήσεων (περίπου 150-200 διαφορετικές παθήσεις), στις οποίες περιγράφεται η απορρύθμιση της κυτταρικής ανάπτυξης και των κυτταρικών λειτουργιών [1].

Τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να εξαπλωθούν είτε άμεσα στον παρακείμενο ιστό με «διήθηση», είτε να μεταφερθούν σε άλλες θέσεις του οργανισμού μέσω των αιμοφόρων αγγείων και των λεμφαγγείων (μετάσταση). Ο καρκίνος αντιπροσωπεύει μια από τις πιο ενδιαφέρουσες προκλήσεις της μοντέρνας ιατρικής και αποτελεί το δεύτερο αίτιο θνησιμότητας, παγκοσμίως, μετά τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Ετησίως, υπολογίζεται ότι διαγιγνώσκεται σε έναν στους διακόσιους πενήντα άνδρες και σε μία στις τριακόσιες γυναίκες [2]. Ειδικά στην Ευρώπη τα τελευταία χρόνια παρατηρείται ραγδαία αύξηση. Από το 1989 μέχρι και σήμερα, έχουν βρει το θάνατο πάνω από πέντε εκατομμύρια ασθενείς εντός των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης, εξαιτίας του καρκίνου[3].

Το όνομα της πάθησης, οφείλεται στον Ιπποκράτη που παρομοίασε τον όγκο με την εικόνα του κάβουρα (καρκίνος).

Βιολογική μονάδα του καρκίνου αποτελεί το καρκινικό κύτταρο, το οποίο παρουσιάζει ομοιότητες με ένα φυσιολογικό κύτταρο από πολλές απόψεις (**Εικόνα 1**). Οι θεμελιώδεις ιδιότητες όμως του καρκινικού κυττάρου, είναι αυτές που το διακρίνουν από τα φυσιολογικά αντίστοιχά του. Τα δύο βασικά του χαρακτηριστικά, μεταξύ άλλων, είναι ο μη

ελεγχόμενος πολλαπλασιασμός και η ικανότητα να κάνει μεταστάσεις [4] (**Εικόνα 2**). Χαρακτηριστικό είναι το γεγονός ότι μεταξύ των καρκινικών κυττάρων παρατηρούνται διαφορές στη λειτουργία ή/και τη δομή, όταν αυτά προέρχονται από καρκίνους διαφορετικής προέλευσης, κάτι που δεν παρατηρείται ανάμεσα στα φυσιολογικά κύτταρα [5]. Αν και ο καρκίνος είναι μια διαταραχή των κυττάρων, συνήθως κατά τη διάγνωση, εμφανίζεται σαν ένας ορατός όγκος που είναι το τελικό αποτέλεσμα μιας ολόκληρης σειράς γενετικών αλλαγών στα κύτταρα που προάγουν την εμφάνιση νέων χαρακτηριστικών στο ανθρώπινο σώμα, κάτι που μπορεί να χρειαστεί χρόνια για να αναπτυχθεί [4].



**Εικόνα 2:** Τα χαρακτηριστικά της νόσου του καρκίνου(προσαρμογή από [6]).

Ο καρκίνος, λοιπόν, είναι μια νόσος που προκαλείται όταν τα φυσιολογικά κύτταρα διαταραχθούν από κάποιον αιτιολογικό παράγοντα και τότε οδηγούνται σε μη ελεγχόμενη λειτουργία και ανάπτυξη, γεγονός που προκαλεί το σχηματισμό του όγκου. Στη περίπτωση που δεν αντιμετωπισθεί, ο όγκος μπορεί να προκαλέσει προβλήματα με την εισβολή του σε φυσιολογικούς γειτονικούς ιστούς ή ασκώντας πίεση σε άλλες γειτονικές δομές του σώματος, ακόμα και να αποβεί θανατηφόρος για τη ζωή του ασθενούς. Στη διερεύνηση των αιτιών του καρκίνου, δύο κύριες οδοί μπορούν να ακολουθηθούν: Η πρώτη αφορά στο γενετικό επίπεδο και η άλλη στις αιτιολογικές συσχετίσεις. Οι αιτίες καρκίνου που περιγράφονται μέχρι σήμερα είναι πολυάριθμες και οι μηχανισμοί της δημιουργίας του αρκετά πολύπλοκοι [2].

Οι αιτίες αυτές μπορεί να είναι χημικές (χημικά καρκινογόνα, ιοντίζουσες και υπεριώδεις ακτινοβολίες), ιογενείς (ιοί και ογκογονίδια), και άλλες, όπως η κληρονομικότητα, τα τραύματα, και οι προκαρκινικές κακώσεις.

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί πως η αντιμετώπιση της νόσου είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη καθώς κάθε περίπτωση ασθενούς είναι ξεχωριστή με διαφορετικά συμπτώματα, διαφορετική εξέλιξη και διαφορετική αντίδραση στην εκάστοτε θεραπεία. Τα προβλήματα

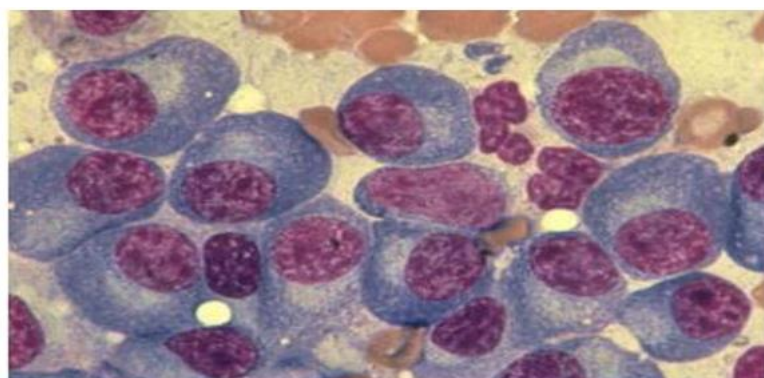
υγείας που προκαλούνται στο άτομο εξαρτώνται από το μέγεθος του όγκου, από τη θέση του στο σώμα, από το στάδιο ανάπτυξής του, από το αν έχει εισβάλει στους γειτονικούς ιστούς και σε ποια έκταση και από το αν έχει υπάρξει μετάσταση. Επομένως, η εύρεση μίας θεραπείας που να έχει τα ίδια αποτελέσματα για όλους τους ασθενείς με τον ίδιο τύπο καρκίνου φαντάζει πράγμα αδύνατο.

Οι αιματολογικοί καρκίνοι ονομάζονται λευχαιμίες και λεμφώματα.

## Πολλαπλούν Μυέλωμα

Το πολλαπλούν ή πλασματοκυτταρικό μυέλωμα είναι μία από τις πιο συχνές αιματολογικές κακοήθειες και οφείλεται σε κλωνική έκφραση ανοσοεκκριτικών κυττάρων, τα φυσιολογικά αντίστοιχα των οποίων είναι τα πλασματοκύτταρα [7].

Τα πλασματοκύτταρα είναι ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων στο μυελό των οστών που παράγουν αντισώματα και βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων. Όταν τα κύτταρα αυτά μετατρέπονται σε καρκινικά κύτταρα και πολλαπλασιάζονται, ονομάζονται μυελωματικά κύτταρα. Η φυσιολογική λειτουργία του μυελού των οστών είναι να παράγει αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα τα οποία εξελίσσονται σε υγιή κύτταρα του αίματος, συμπεριλαμβανομένων των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων. Όταν δημιουργείται συσσώρευση μυελωματικών κυττάρων, αυτή μπορεί να ξεπεράσει την παραγωγή υγιών κυττάρων δημιουργώντας έτσι βλάβη στα οστά, καθώς και χαμηλές τιμές ερυθρών αιμοσφαιρίων, λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων. Όπως ακριβώς και τα φυσιολογικά πλασματοκύτταρα έτσι και τα μυελωματικά παράγουν αντισώματα, πιο συγκεκριμένα μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη, η οποία κυκλοφορεί στο αίμα και τα ούρα προκαλώντας προβλήματα στη λειτουργία των νεφρών ενώ άλλες συχνές επιπλοκές της νόσου περιλαμβάνουν αναιμία, λοιμώξεις, ελάττωση της οστικής πυκνότητας και οστικές λύσεις, κατάγματα και πίεση στην σπονδυλική στήλη.



**Εικόνα 3:** Μυελωματικά κύτταρα στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (American Society of Hematology © 2002).

Είναι μια σχετικά σπάνια μορφή καρκίνου που ευθύνεται για το ένα , περίπου, τοις εκατό (1%) όλων των καρκίνων και το δύο τοις εκατό (2%) του συνόλου των θανάτων από καρκίνο, ενώ αποτελεί και τη δεύτερη πιο συχνή αιματολογική κακοήθεια. Το πολλαπλούν μυέλωμα, στο 85% των περιπτώσεων, εντοπίζεται στο μυελό των οστών, κάτι που συνοδεύεται από ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των νεοπλασματικών κλώνων μέσα σε αυτόν, με συνέπεια τον περιορισμό της φυσιολογικής αιμοποίησης. Σπανιότερα προσβάλλονται εξωμυελικά όργανα πρωτοπαθώς.

Εντοπίζεται κατά πλειοψηφία σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας , ενώ σπανίως συναντάται σε ηλικίες κάτω των 40 ετών [7],[8]. Επιπλέον, σημασία στην ανίχνευση της νόσου έχει η φυλή που ανήκει ο ασθενής με χαρακτηριστικό το παράδειγμα των Αφροαμερικανών, στους οποίους τα περιστατικά είναι πολυάριθμα σε αντίθεση με Αμερικανούς ασιατικής καταγωγής που η νόσος εμφανίζεται σποραδικά. Όσον αφορά το φύλο, οι γυναίκες έχουν ελαφρώς λιγότερες πιθανότητες να νοσήσουν συγκριτικά με τους άντρες.

Στο πολλαπλούν μυέλωμα που δεν εμφανίζει συμπτωματολογία δεν απαιτείται θεραπεία, παρά μόνο τακτικός ιατρικός και εργαστηριακός έλεγχος.

## Θεραπείες για το πολλαπλούν μυέλωμα

Το πολλαπλούν μυέλωμα είναι μία νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση υποτροπών, ακόμα και εάν μετά την αρχική αγωγή υπάρξει πλήρης ύφεση. Θεραπείες για την ασθένεια συμπεριλαμβάνουν κορτικοστεροειδή (π.χ δεξαμεθαζόνη και πρεδνισόνη) όπως και κυτταροτοξικά φάρμακα (μελφαλάνη, βινκριστίνη, κυκλοφωσφαμίδιο και δοξορουβικίνη) [9].

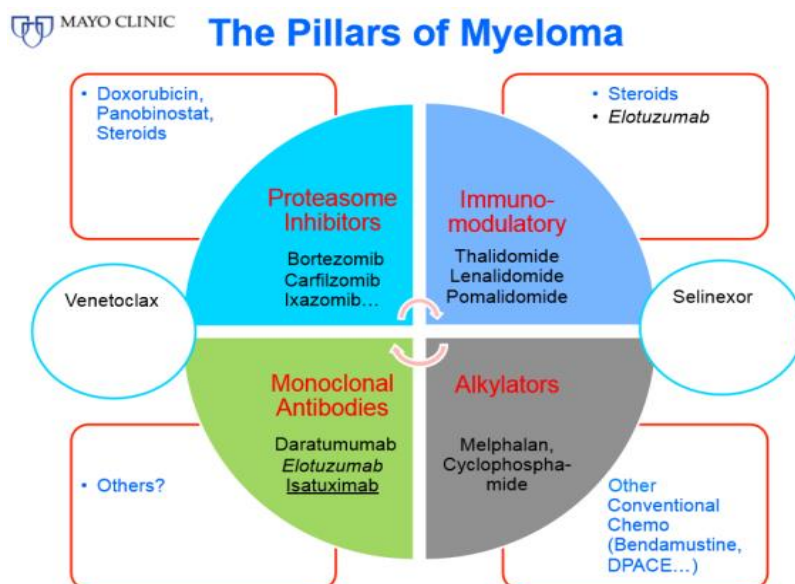
Όλα τα παραπάνω φάρμακα χρησιμοποιούνταν στο παρελθόν καθώς τα τελευταία 15 χρόνια οι θεραπείες για την ασθένεια έχουν εξελιχθεί σημαντικά και μία μεγάλη γκάμα από αυτές είναι τώρα διαθέσιμη συμπεριλαμβανομένων ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων (θαλιδομίδη, λεναλιδομίδη, πομαλιδομίδη), αναστολέων πρωτεασώματος (βορτεζομίπη, καρφιλιζομίπη, ιξαζομίπη), αναστολέων της αποακετυλάσης των ιστονών και μονοκλωνικών αντισωμάτων.

Πιο συγκεκριμένα, η πρώτη γραμμή θεραπείας βασίζεται σε αναστολείς πρωτεασώματος και ανοσοτροποποιητικά φάρμακα. Κάποιοι ασθενείς επωφελούνται από την χρήση υψηλής δόσης χημειοθεραπείας και αυτόλογης μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Σε ασθενείς που είναι δυνητικά υποψήφιοι για αυτόλογη μεταμόσχευση χορηγείται εισαγωγική θεραπεία, συνήθως με συνδυασμούς κορτιζόνης με κάποιο νεότερο παράγοντα που δεν είναι τοξικός για τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (τα οποία θα πρέπει να συλλεχθούν για την αυτόλογη μεταμόσχευση). Την εισαγωγική θεραπεία ακολουθεί η χορήγηση μεγαθεραπείας, με υποστήριξη αυτόλογης μεταμόσχευσης αρχέγονων κυττάρων που συνήθως συλλέγονται από το περιφερικό αίμα του αρρώστου. Η μεγαθεραπεία με αυτόλογη μεταμόσχευση αυξάνει την ενδιάμεση επιβίωση των ατόμων με μυέλωμα σε σύγκριση με τη χορήγηση συμβατικής χημειοθεραπείας. Η μεγαθεραπεία συνήθως συνίσταται σε υψηλές δόσεις μελφαλάνης που χορηγείται ενδοφλεβίως, και

απαιτεί παρατεταμένη νοσηλεία καθώς συνοδεύεται από σημαντική τοξικότητα. Σε τοπικές σκελετικές επιπλοκές σημαντικό ρόλο παίζουν η ακτινοθεραπεία και οι ορθοπαιδικές επεμβάσεις. Για το υποτροπιάζον πολλαπλούν μυέλωμα, 5 καινοτόμες θεραπείες έχουν εγκριθεί στην Ευρώπη τα τελευταία χρόνια. Αυτές είναι οι δεύτερης γενιάς αναστολείς πρωτεασώματος (καρφιλζομίμπη, ιξαζομίμπη), τα πρώτης γενιάς μονοκλωνικά αντισώματα (δαρατουμουμάμπη, ελοτουζουμάμπη) και ένας αναστολέας της αποακετυλάσης των ιστονών (πανομπινοστάτη) **(Εικόνα 4)**. Ο τριπλός συνδυασμός, βασισμένος στη βασική θεραπεία λεναλιδομίδη / δεξαμεθαζόνη και βορτεζομίμπη / δεξαμεθαζόνη με έναν από τους καινοτόμους παράγοντες έχει δείξει σημαντική επιμήκυνση της επιβίωσης χωρίς υποτροπή [10].

Παρά την σημαντική πρόοδο που έχει επιτευχθεί τα τελευταία χρόνια στη θεραπεία του πολλαπλούν μυελώματος, δε παύει να αποτελεί μια ανίατη ασθένεια. Η πλειοψηφία των περιστατικών εμφανίζουν υποτροπή της νόσου, ακόμα και εάν έχουν πετύχει πλήρη ύφεση, δηλαδή εξαφάνιση των ευρημάτων του μυελώματος στην αρχική ή σε κάποια επομένη γραμμή θεραπείας. Η νόσος χαρακτηρίζεται από υποτροπές οι οποίες αντιμετωπίζονται με διαφορετικούς ή παρόμοιους συνδυασμούς φαρμάκων, όμως κάθε φορά η διάρκεια ύφεσης της τείνει να έχει μικρότερη διάρκεια και τελικά να γίνεται ανθεκτική στην θεραπεία.

Οι νέες θεραπείες προσδοκούν να δώσουν τη λύση με την δημιουργία καινοτόμων φαρμάκων για την αντιμετώπιση υποτροπών και ανθεκτικότητας σε ήδη υπάρχοντα φάρμακα καθώς και συνδυασμούς φαρμάκων που θα μπορούσαν να ξεπεράσουν τους μηχανισμούς ανθεκτικότητας.

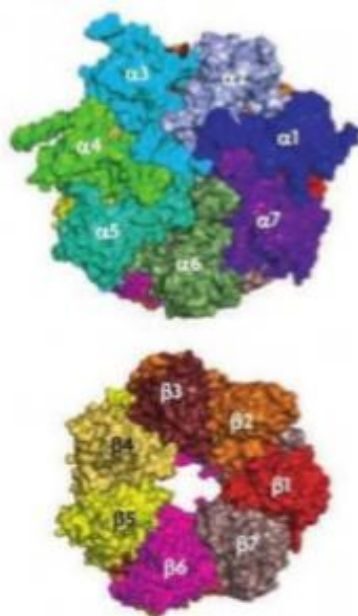


**Εικόνα 4:** Θεραπεία εναντίον πολλαπλούν μυελώματος ([https://www.evangelismos-hosp.gr/files/epistimoniki\\_enosi/07\\_03\\_18\\_S\\_GARDELI.pdf](https://www.evangelismos-hosp.gr/files/epistimoniki_enosi/07_03_18_S_GARDELI.pdf))

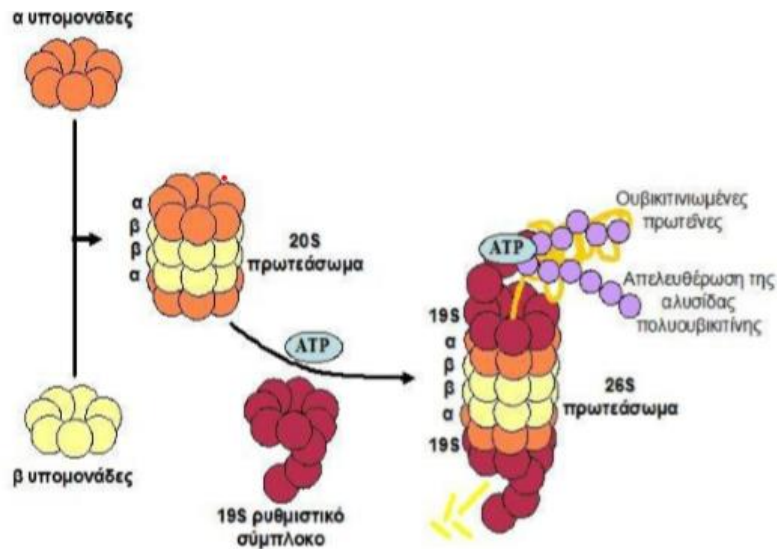


## Πρωτεάσωμα

Το πρωτεάσωμα είναι ένα μεγαλοπρωτεϊνικό σύμπλοκο με μέγεθος περίπου 2,5 MDa που διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στις διαδικασίες της κυτταρικής ομοιόστασης και της πρωτεϊνικής αποικοδόμησης, από τα αρχαιοβακτήρια μέχρι τους ευκαρυωτικούς οργανισμούς. Ολόκληρο το σύμπλοκο του πρωτεασώματος ονομάζεται 26S πρωτεάσωμα και αποτελείται από το 20S κεντρικό τμήμα και ένα ή δύο 19S ρυθμιστικά τμήματα τα οποία συνδέονται στα άκρα του κεντρικού τμήματος. Όσον αφορά τη δομή, το 20S πρωτεάσωμα είναι ένας κοίλος κύλινδρος και είναι αυτό που περιέχει τη δράση της αποικοδόμησης. Αποτελείται από 4 επταμερείς δακτυλίους. Οι δυο εξωτερικοί α-δακτύλιοι και οι δυο εσωτερικοί β-δακτύλιοι είναι πανομοιότυποι. Κάθε α και β δακτύλιος αποτελείται από 7 υπομονάδες, τις α1, α2...α7 και τις β1, β2...β7 αντίστοιχα. Τρεις από τις υπομονάδες των β-δακτυλίων, οι β1, β2 και β5 διαθέτουν τα πρωτεολυτικά ενεργά κέντρα που βρίσκονται στο εσωτερικό του κυλίνδρου (**Εικόνα 5,6**). Οι υπομονάδες αυτές έχουν δράση κασπάσης, θρυψίνης και χυμοθρυψίνης [11].



**Εικόνα 5:** Εγκάρσια όψη των α και β δακτυλίων του πρωτεασώματος. Ο β δακτύλιος έχει άνοιγμα στο κέντρο ενώ η προέκταση των αμινοτελικών άκρων των α υπομονάδων καθιστά τον α δακτύλιο κλειστό. Το καρβοξυτελικό άκρο των α3 και α4 υπομονάδων εξέχει από τον πυρήνα με μεγάλη ελαστικότητα [12].

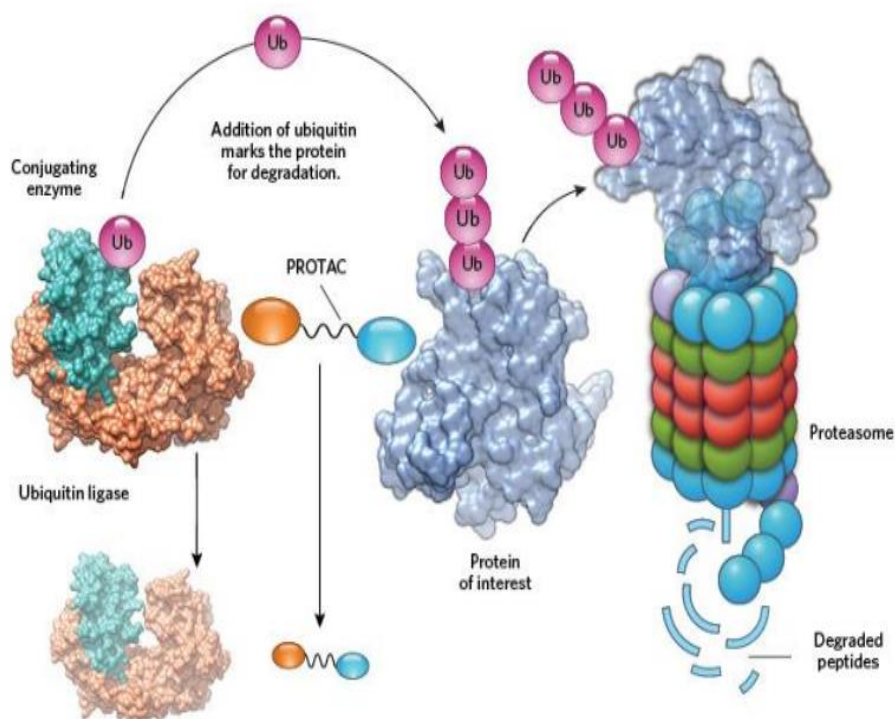


**Εικόνα 6:** Δομή 26S πρωτεασώματος. Το πρωτεάσωμα έχει μορφή βαρελιού και συγκροτείται από τέσσερις πρωτεϊνικούς δακτυλίους, καθένας από τους οποίους έχει επτά υπομονάδες. Δύο 19S σύμπλοκα ενώνονται στα άκρα του 20S πρωτεασώματος (ένα σε κάθε άκρο) με υδρόλυση ATP, δημιουργώντας έτσι το 26S πρωτεάσωμα που είναι υπεύθυνο για την ATP-εξαρτώμενη αποικοδόμηση των πρωτεϊνών που έχουν σηματοδοτηθεί με ουβικιτίνη [13].

Το πρωτεάσωμα παίζει κύριο ρόλο στην κυτταρική ομοιόσταση και την πρωτεϊνική αποικοδόμηση από τα αρχαιοβακτήρια μέχρι τα ανώτερα ευκαρυωτικά κύτταρα. Εντοπίζεται τόσο στο κυτταρόπλασμα όσο και στον πυρήνα, ενώ έχει αναφερθεί ότι μπορεί να βρεθεί και εξωκυττάρια σε κάποιες παθολογικές καταστάσεις (όπως π.χ. στον καρκίνο) [13-15]. Όσον αφορά στα πυρηνικά πρωτεασώματα, τα πρώτα στάδια της συγκρότησής τους φαίνεται να λαμβάνουν χώρα στο κυτοσόλιο [16]. Αντίθετα, τα τελικά στάδια της αυτοσυγκρότησης πιθανόν να συμβαίνουν στον πυρήνα [17]. Το πρωτεάσωμα συμμετέχει σε διάφορες κυτταρικές λειτουργίες, όπως είναι η ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και της μεταγραφής, η μεταγωγή σήματος και ο πρωτεϊνικός μεταβολισμός. Επίσης, απαλλάσσει τα κύτταρα από τα μη φυσιολογικά ή λανθασμένα διπλωμένα πολυπεπτίδια, τα οποία μπορούν να δημιουργήσουν επιβλαβείς ρίζες (συσσωματώματα) μέσα στο κύτταρο. Επιπλέον, στα θηλαστικά έχει ένα επιπρόσθετο ρόλο που σχετίζεται με την αντιική ανοσολογική απόκριση, δημιουργώντας αντιγονικά πεπτίδια, τα οποία παρουσιάζονται στην επιφάνεια των κυττάρων του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τάξης I, λειτουργώντας έτσι ως αντιγονοπαρουσιαστικό [18]. Το πρωτεάσωμα καταλαμβάνει περίπου 1% του συνόλου των κυτταρικών πρωτεϊνών [19]. Οι πρωτεΐνες που πρόκειται να διασπαστούν ενώνονται με μια μικρή πρωτεΐνη που ονομάζεται ουβικιτίνη και η αντίδραση της σύνδεσης αυτής καταλύεται από ένζυμα που ονομάζονται λιγάσες ουβικιτίνης. Όταν η πρωτεΐνη που οδεύει προς την αποικοδόμηση συνδεθεί με ένα μόριο ουβικιτίνης, αυτό σηματοδοτεί σε άλλες λιγάσες να προσεγγίσουν επιπλέον μόρια ουβικιτίνης. Το αποτέλεσμα είναι μια πολυουβικιτινική αλυσίδα που συνδέεται με το 26S πρωτεάσωμα επιτρέποντάς το να απορρυθμίσει την προσαρτώμενη πρωτεΐνη (**Εικόνα 7**).



Το σύστημα ουβικιτίνης - πρωτεασώματος υπάρχει σε όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα και εντοπίζεται είτε στον πυρήνα του κυττάρου είτε στο κυτταρόπλασμα. Βασική λειτουργία του είναι η αποικοδόμηση των ενδοκυττάρων πρωτεϊνών, ρυθμίζοντας με αυτόν τον τρόπο τη μεταγραφή διαφόρων γονιδίων, τον κυτταρικό κύκλο, την απόπτωση, την κυτταρική διήθηση, την εξέλιξη της φλεγμονής και την αγγειογένεση [20]. Από την άλλη, η δράση του 20S πρωτεασώματος εστιάζεται στην αποικοδόμηση μη διπλωμένων, λανθασμένα διπλωμένων και οξειδωμένων πρωτεϊνών, καθώς και μη φυσικών πεπτιδίων [21]. Διάφοροι αναστολείς του πρωτεασώματος φαίνεται να ενεργούν θετικά σε ζωικά μοντέλα, μειώνοντας τη φλεγμονή σε διάφορες παθήσεις.



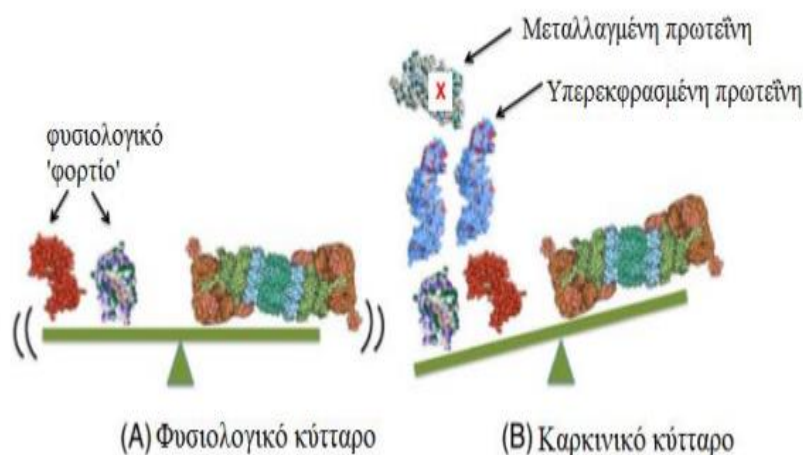
**Εικόνα 7:** Το σύστημα ουβικιτίνης - πρωτεασώματος αποτελεί την πρώτη γραμμή αποτοξίνωσης έναντι της συσσώρευσης δυσλειτουργικών πολυπεπτιδίων. Η αντίδραση της σύνδεσης αυτής καταλύεται από ένζυμα που ονομάζονται λιγάσες ουβικιτίνης [22].

## Αναστολείς πρωτεασώματος

Οι αναστολείς πρωτεασώματος αποτελούν στην πλειοψηφία τους μικρά πεπτιδικά μόρια τα οποία φέρουν ένα ομοιοπολικό προσδεμένο φαρμακοφόρο – μια ομάδα ατόμων που προσδέεται στις καταλυτικές υπομονάδες του πρωτεασώματος και με τον τρόπο αυτό παρεμποδίζεται η φυσιολογική τους λειτουργία.

## Μηχανισμός δράσης αναστολέων πρωτεασώματος

Οι αναστολείς πρωτεασώματος δρουν κατά κύριο λόγο ενεργοποιώντας το μονοπάτι απόκρισης στις μη διπλωμένες πρωτεΐνες - UPR (Unfolded Protein Response), και οδηγώντας στην απόπτωση κυρίως κύτταρα με αυξημένο περιεχόμενο σε μη διπλωμένες πρωτεΐνες ή πρωτεΐνες που οδεύουν προς αποικοδόμηση, μια κατάσταση που εμφανίζεται πολύ έντονα στα καρκινικά κύτταρα. Έτσι, το γεγονός αυτό τους καθιστά κατάλληλους για χορήγηση σε ασθενείς, καθώς τα φυσιολογικά κύτταρα επηρεάζονται σε πολύ μικρότερο βαθμό από τα καρκινικά και μπορούν να ανακτήσουν πιο γρήγορα την ενεργότητα του πρωτεασώματος. Τα καρκινικά κύτταρα από την άλλη αδυνατούν να ανταπεξέλθουν και οδηγούνται σε θάνατο μέσω απόπτωσης. Η υπόθεση αυτή είναι γνωστή ως υπόθεση φορτίου / ικανότητας (load / capacity hypothesis) ή πρωτεοτοξική κρίση (**Εικόνα 8**) και έχει ελεγχθεί πειραματικά από πολλές ερευνητικές ομάδες [21],[23].



**Εικόνα 8:** Πρωτεοτοξική κρίση στα καρκινικά κύτταρα. (A) Στα φυσιολογικά κύτταρα, το φορτίο των υποστρωμάτων για αποικοδόμηση στα αριστερά, βρίσκεται σε ισορροπία με την ικανότητα του κυτταρικού συστήματος ουβικιτίνης – πρωτεασώματος (UPS) στα δεξιά. (B) Στα καρκινικά κύτταρα, το φορτίο είναι αυξημένο λόγω της έκφρασης μεταλλαγμένων πρωτεϊνών και/ή της έκφρασης περίσσειας πρωτεϊνών που οφείλεται στην ανευπλοειδία. Έτσι το σύστημα οδηγείται σε ανισορροπία όπου το φορτίο προς αποικοδόμηση υπερβαίνει την λειτουργία του UPS [24].

Οι αναστολείς πρωτεασώματος έχουν έναν πλειοτροπικό τρόπο δράσης, καθώς μειώνουν την ανάπτυξη και την επιβίωση των μυελωματικών κυττάρων, αλλά και την αλληλεπίδρασή τους με το μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών (προσκόλληση μυελωματικών κυττάρων, σχηματισμός νέων αγγείων, έκκριση κυτταροκινών). Επιπλέον, ενισχύουν την οστεοβλαστογένεση και συντελούν στην μείωση της οστεοκλαστογένεσης. Το σύνολο των παραπάνω χαρακτηριστικών αυτών των ουσιών, οδήγησαν στην χρήση τους στην κλινική

πράξη ως μια θεραπευτική προσέγγιση για την αντιμετώπιση διαφόρων μορφών καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου και του πολλαπλούν μυελώματος.

Μέχρι σήμερα έχουν αναπτυχθεί αναστολείς 1ης, 2ης γενιάς, καθώς και νέοι που χορηγούνται δια της στοματικής οδού. Κάποιοι από τους αναστολείς αυτούς, είτε φυσικά είτε χημικά μόρια, χορηγούνται σε ασθενείς, ενώ άλλοι βρίσκονται σε στάδιο κλινικών μελετών [25],[26].

## **Αναστολείς πρωτεασώματος και πολλαπλούν μυέλωμα**

Οι αναστολείς του πρωτεασώματος φαίνεται να είναι αποτελεσματικοί έναντι του πολλαπλούν μυελώματος. Πιο συγκεκριμένα, το μονοπάτι ουβικιτίνης - πρωτεασώματος είναι υπεύθυνο για την αποικοδόμηση της πλειοψηφίας των ρυθμιστικών πρωτεϊνών στα ευκαρυωτικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων πρωτεϊνών που ρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο, την απόπτωση και την επιδιόρθωση του DNA. Επομένως, παίζει σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της φυσιολογικής ομοιόστασης του κυττάρου. Οι πρωτεΐνες που προορίζονται για αποικοδόμηση πρώτα ουβικιτινυλιώνονται και κατόπιν υφίστανται πρωτεολυτική διάσπαση. Η αναστολή της λειτουργίας του πρωτεασώματος οδηγεί σε διακοπή του κυτταρικού κύκλου και κυτταρικό θάνατο λόγω της επαγωγής του αποπτωτικού καταρράκτη, ως αποτέλεσμα της συσσώρευσης πρωτεϊνών εντός του κυττάρου. Γενικά, τα καρκινικά κύτταρα διαθέτουν υψηλότερα επίπεδα δραστηριότητας του πρωτεασώματος σε σχέση με τα φυσιολογικά κύτταρα και συνεπώς είναι περισσότερο ευαίσθητα στις προαποπτωτικές επιδράσεις της αναστολής του πρωτεασώματος από ότι τα φυσιολογικά κύτταρα, καθιστώντας τους αναστολείς του πρωτεασώματος μια σημαντική θεραπευτική στρατηγική στην ογκολογία [27],[28].

## **Κατηγορίες αναστολέων πρωτεασώματος**

Έπειτα από την ανακάλυψη της σημασίας της αναστολής του πρωτεασώματος, τόσο για ερευνητική όσο και για θεραπευτική χρήση, κατέστη επιτακτική η ανάγκη για την εύρεση αλλά και την χημική σύνθεση εξειδικευμένων αναστολέων υψηλής συγγένειας, που θα φέρουν τις επιθυμητές ιδιότητες και θα εμφανίζουν όσο το δυνατόν λιγότερες παρενέργειες και μη ειδικές αντιδράσεις. Οι αναστολείς αυτοί στοχεύουν το 20S πρωτεάσωμα και όπως αναφέρθηκε προηγουμένως διακρίνονται σε φυσικούς ή συνθετικούς αλλά και 1ης, ή νεότερης γενιάς.

Στην παρούσα εργασία αναλύεται ένας αναστολέας 2ης γενιάς, η καρφιλζομίμη, από το προκλινικό στάδιο μέχρι την κλινική ανάπτυξη.

## Αναστολείς δεύτερης γενιάς

Η επιτυχία που παρουσίασαν οι αναστολείς πρώτης γενιάς στη θεραπεία του πολλαπλούν μυελώματος, χαρακτηριστικό παράδειγμα των οποίων αποτελεί η βορτεζομίμη, αύξησε το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας σχετικά με τους αναστολείς πρωτεασώματος.

Βρέθηκαν τα κατάλληλα δοσολογικά σχήματα και η βορτεζομίμη συνδυάστηκε με άλλους αντικαρκινικούς παράγοντες, με αποτέλεσμα να εξαλειφθούν οι παρενέργειες που προκύπτουν και να μειωθεί μερικώς η ανάπτυξη ανθεκτικότητας. Ακολούθως, αναπτύχθηκε μια δεύτερη γενιά αναστολέων με στόχο την επίτευξη ακόμα πιο ευνοϊκών αποτελεσμάτων. Οι αναστολείς αυτοί, προσφέρουν πολλά οφέλη σε ότι αφορά την αυξημένη αποτελεσματικότητα, τη μείωση των αρνητικών μη στοχευμένων αντιδράσεων και την καταπολέμηση της ανθεκτικότητας στη βορτεζομίμη που οφείλεται στη διαφορετικότητα ως προς τη χημική δομή, τις βιολογικές ιδιότητες, τους μηχανισμούς δράσης, τη μη αντιστρεπτή / αντιστρεπτή αναστολή του πρωτεασώματος αλλά και τη χρήση [29]. Ένας τέτοιος αναστολέας είναι και η καρφιλζομίμη.

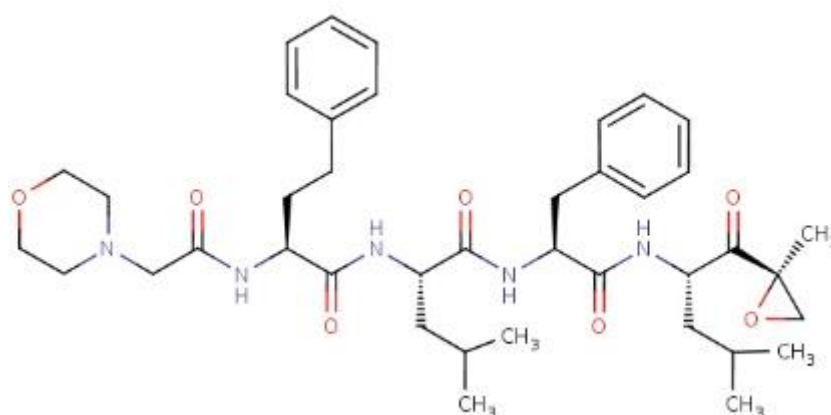
## Τι είναι η Καρφιλζομίμη

Η καρφιλζομίμη είναι ένας μη αντιστρεπτός αναστολέας πρωτεασώματος (γνωστή και ως Kyprolis – εμπορική ονομασία), ανάλογο της εποξυμικίνης (φυσικός αναστολέας πρωτεασώματος), και αποτελεί μια τετραπεπτιδική εποξυκετόνη με μοριακό τύπο  $C_{40}H_{57}N_5O_7$  και μοριακό βάρος 719,91. Οι πεπτιδικές εποξυκετόνες αποτελούν τους πιο εξελιγμένους και εξειδικευμένους αναστολείς πρωτεασώματος μέχρι σήμερα, και τα πολλά υποσχόμενα χαρακτηριστικά που φέρει η καρφιλζομίμη καθώς και η ικανότητά της να καταπολεμά την αντοχή στα φάρμακα, οδήγησε το 2012 στην έγκρισή της από τον FDA (Food & Drug Administration, USA) και αργότερα και από τον EMA (European Medicines Agency, EU) για την θεραπεία του πολλαπλούν μυελώματος [30].

Η καρφιλζομίμη προσδέεται στην β5 καταλυτική υπομονάδα του πρωτεασώματος ή την β5i υπομονάδα του ανοσοπρωτεασώματος με μεγαλύτερη ειδικότητα από αυτήν της βορτεζομίμης. Πιο συγκεκριμένα, η πλευρά του μορίου που είναι ίδια με τη βορτεζομίμη ξεκινά τη σύνδεση με την κοιλότητα του πρωτεασώματος με δεσμούς πολύ ασθενέστερους του ομοιοπολικού (δεσμούς H και λιπόφιλες αλληλεπιδράσεις) και στη συνέχεια το φαρμακοφόρο (εποξυκετόνη) αντιδρά με τη θρεονίνη του ενεργού κέντρου σχηματίζοντας μορφολινικό δακτύλιο (ομοιοπολικό δεσμό). Σε αυτή την περίπτωση, εξαιτίας της εποξυκετόνης, η αναστολή αποτελεί μια μη αντιστρεπτή διαδικασία η οποία μειώνει την πρωτεασωμική ενεργότητα σε ποσοστό μικρότερο του 20%. Έτσι, η επιδιόρθωση της λειτουργίας του πρωτεασώματος στα κύτταρα είναι εφικτή μόνο μέσω της σύνθεσης νέων υπομονάδων και της συγκρότησης τους σε νέα πρωτεασώματα [31],[32].

Σε κύτταρα πολλαπλούν μυελώματος που εκτέθηκαν στην καρφιλζομίμη, παρατηρήθηκε επαγωγή τόσο του εξωγενούς, όσο και του ενδογενούς μονοπατιού της απόπτωσης, με σημαντική αύξηση των κασπασών -3, -7, -8, και -9. Πρόσφατα βρέθηκε πως η καρφιλζομίμη προάγει την διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων σε οστεοβλάστες με έναν μηχανισμό αντίστοιχο με αυτόν της βορτεζομίμης. Επίσης αποδείχθηκε ότι δεν επηρεάζει την γονιδιακή έκφραση της β-κατενίνης, γεγονός που υποδηλώνει ότι επάγει την ενεργοποίηση του μονοπατιού β-κατενίνη / TCF, εμποδίζοντας την αποικοδόμηση της β-κατενίνης [33].

Κάποιοι ασθενείς και κυτταρικές σειρές με ανθεκτικότητα στη βορτεζομίμη ανταποκρίνονται στην καρφιλζομίμη και το αντίστροφο αλλά οι μηχανισμοί αντίστασης δεν έχουν διαλευκανθεί [34].



**Εικόνα 8:** Συντακτικός τύπος της Καρφιλζομίμης [31].

## Προκλινικές μελέτες – Καρφιλζομίμη

Πρόκειται για μελέτες βασικής έρευνας σε πειραματόζωα, τόσο φαρμακολογικές όσο και τοξικολογικές με τους ερευνητές να δοκιμάζουν το υπό έρευνα φάρμακο σε κύτταρα στο εργαστήριο αλλά και σε ζώα.

Οι προκλινικές μελέτες της καρφιλζομίμης παρείχαν τη βάση για κλινικές δοκιμές των επόμενων φάσεων της μελέτης στη θεραπεία αιματολογικών κακοηθειών. Σε αυτές, φάνηκε πως η καρφιλζομίμη έχει αντιπολλαπλασιαστική και προαποπτωτική δράση σε αιματολογικούς όγκους. Συγκεκριμένα, στα ζώα, ανέστειλε τη δράση του πρωτεασώματος στο αίμα και στους ιστούς και καθυστέρησε την ανάπτυξη όγκων σε μοντέλα πολλαπλού μυελώματος. Επιπλέον, βρέθηκε ότι *in vitro* προκαλεί ελάχιστη νευροτοξικότητα και αντίδραση σε μη πρωτεασωματικές πρωτεάσες, ενώ όσον αφορά τη γονιμότητα δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες.

Πιο αναλυτικά, σύμφωνα με τους Demo et al., η χορήγηση καρφιλζομίμπης σε μοντέλα αρουραίων και ποντικών οδήγησε σε δοσοεξαρτώμενη αναστολή της δραστηριότητας πρωτεασώματος CT - L (τύπου χυμοθρυψίνης) σε όλους τους ιστούς εκτός από τον εγκέφαλο. Επιπλέον, ποντίκια που έφεραν μοσχεύματα ανθρώπινου όγκου εμφάνισαν δοσοεξαρτώμενη και εξαρτώμενη από το πρόγραμμα δραστηριότητας της καρφιλζομίμπης αναστολή, ενώ μελέτες σε αρουραίους αποκάλυψαν ότι η συνεχής ημερήσια δόση 2 ή 5 ημερών (QD × 2 ή QD × 5) σε δόσεις έως και 2 mg/kg παρείχε μέγιστη αναστολή πρωτεασώματος στο 80% ή περισσότερο, απέτρεψε την πλήρη ανάκτηση της δραστηριότητας πρωτεασώματος μεταξύ δόσεων και ήταν καλά ανεκτή με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σε άλλες μελέτες, με τρωκτικά και πιθήκους, δοσολογίας 2 συνεχόμενων ημερών (QD × 2) κύκλου 28 ημερών ή 5 συνεχόμενων ημερών (QD × 5) κύκλου 14 ημερών χρησιμοποιώντας ενδοφλέβια (IV) χρονοδιαγράμματα bolus οδήγησαν σε αθροιστική αναστολή της δραστηριότητας του πρωτεασώματος (Onyx Pharmaceuticals, μη δημοσιευμένα αποτελέσματα). Σε περαιτέρω υποστήριξη της διαδοχικής ημερήσιας δοσολογίας, ποντίκια με καθιερωμένους όγκους ξеноμοσχεύματος που έλαβαν καρφιλζομίμπη δόσεως 5 - 10 mg/kg σε δύο, κατά σειρά, ημέρες (QD × 2) έδειξαν μειώσεις στην ανάπτυξη του όγκου, σε αντίθεση με ένα πρόγραμμα δοσολογίας μία ή δύο φορές (δηλαδή, ημέρες 1 και 4) εβδομαδιαίως που επέτρεψε την πλήρη ανάκτηση πρωτεασώματος μεταξύ των δόσεων, γεγονός που το καθιστά λιγότερο αποτελεσματικό. Καθώς δόσεις έως 5 mg/kg (QD × 2) και δόσεις έως 2 mg/kg (QD × 5) ήταν καλά ανεκτές σε ζώα που φέρουν όγκο και τα δύο χρονοδιαγράμματα δικαιολογούσαν περαιτέρω διερεύνηση σε κλινικές δοκιμές [35].

Ένα επίπεδο δόσης έναρξης 1,2 mg/m<sup>2</sup>, που αντιπροσωπεύει το ένα δέκατο της σοβαρά τοξικής δόσης στο 10% των αρουραίων επιλέχθηκε για περαιτέρω ανάλυση [36]. Πιθήκοι στους οποίους χορηγήθηκε εφάπαξ ενδοφλέβια δόση εφόδου καρφιλζομίμπης 3 mg/kg (η οποία αντιστοιχεί σε 36 mg / m<sup>2</sup> και είναι παρόμοια με τη συνιστώμενη δόση των 27 mg/m<sup>2</sup> στους ανθρώπους βάσει του BSA) παρουσίασαν συμπτώματα όπως υπόταση, αυξημένη καρδιακή συχνότητα και αυξημένα επίπεδα τροπονίνης T στον ορό. Η επαναλαμβανόμενη ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση καρφιλζομίμπης δόσης ≥ 2 mg/kg σε αρουραίους και 2 mg/kg σε πιθήκους χρησιμοποιώντας δοσολογικά σχήματα παρόμοια με αυτά που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη οδήγησε σε θανάτους που οφειλόταν σε τοξικότητα στο καρδιαγγειακό (καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή ίνωση, συσσώρευση περικαρδιακού υγρού, καρδιακή αιμορραγία / εκφύλιση της καρδιάς), γαστρεντερικό (νέκρωση / αιμορραγία), νεφρικό (σπειραματονεφροπάθεια, σωληναριακή νέκρωση, δυσλειτουργία) και πνευμονικό (αιμορραγία/φλεγμονή) σύστημα. Η δόση των 2 mg/kg σε αρουραίους είναι περίπου η μισή από τη συνιστώμενη δόση των 27 mg/m<sup>2</sup> στους ανθρώπους βάσει του BSA [37]. Η υψηλότερη μη σοβαρή τοξική δόση των 0,5 mg/kg στους πιθήκους είχε ως αποτέλεσμα διάμεση φλεγμονή στο νεφρό μαζί με ήπια σπειραματοπάθεια και ήπια φλεγμονή στην καρδιά. Αυτά τα ευρήματα αναφέρθηκαν στην τιμή 6 mg/m<sup>2</sup> όπου είναι χαμηλότερη από την συνιστώμενη δόση στους ανθρώπους. Τέλος, η καρφιλζομίμπη προκάλεσε εμβρυϊκή τοξικότητα σε εγκυμονούντα κουνέλια σε δόσεις που ήταν χαμηλότερες από αυτές των ασθενών που λάμβαναν τη συνιστώμενη δόση. Όταν το φάρμακο χορηγήθηκε σε εγκυμονούντες αρουραίους και κατά την περίοδο οργανογένεσης δεν ήταν τερατογόνος σε δόσεις έως 2 mg/kg την ημέρα [38].



## Μελέτες Φάσης I

Οι μελέτες φάσης I έχουν ως κύριο στόχο να εκτιμήσουν την ασφάλεια του προϊόντος, το όριο ανθεκτικότητας και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Η ουσία δοκιμάζεται σε έναν περιορισμένο αριθμό υγείων ατόμων και βρίσκονται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.

Το 2007 οι Alsina M et al. πραγματοποίησαν κλινική μελέτη με ένα σκέλος φάσης I χορηγώντας θεραπεία με καρφιλιζομίμη σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες συμπεριλαμβανομένου του πολλαπλού μυελώματος. Η καρφιλιζομίμη χορηγήθηκε δύο φορές την εβδομάδα (QD × 2) σε διαδοχικές ημέρες (ημέρες 1, 2, 8, 9, 15 και 16, με 12 ημέρες ανάπαυσης) μέσω ενδοφλέβιας ώθησης σε κύκλο 28 ημερών. Ακολούθησε η κλιμάκωση της δόσης από 1, 2 σε 27 mg/m<sup>2</sup> η οποία χορηγήθηκε σε 37 ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, λέμφωμα Non Hodgkin συμπεριλαμβανομένου της νόσου του μανδύα, λέμφωμα Hodgkin και μακροσφαιριναιμία του Waldenström, εάν είχαν υποτροπιάσει μετά από τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες.

Η ελάχιστη αποτελεσματική δόση (MED - minimal effective dose) ήταν 15 mg/m<sup>2</sup> και σε αυτή επιτεύχθηκε η μέγιστη αναστολή πρωτεασώματος (80%). Η δοσοπεριοριστική τοξικότητα (DLT – Dose limiting toxicity) αναφέρθηκε στα 27 mg/m<sup>2</sup>, συμπεριλαμβανομένου ενός υποξικού συμβάντος και της θρομβοκυτταροπενίας βαθμού 2 που επιδεινώθηκε στον βαθμό 4. Η κυκλική θρομβοπενία ήταν γρήγορα αναστρέψιμη και δεν αναφέρθηκε οδυνηρή περιφερική νευροπάθεια. Άλλες τοξικότητες ήταν ήπιες. Βασισμένοι στη μελέτη αυτή, έγινε αντιληπτό από τους ερευνητές πως η χορήγηση καρφιλιζομίμης σε διαδοχικές ημέρες οδηγεί σε παρατεταμένη αναστολή πρωτεασώματος και είναι καλά ανεκτή. [39]

Μια άλλη μελέτη φάσης I από τους O'Connor et al. αφορούσε συνολικά 29 ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, λέμφωμα Non-Hodgkin, νόσο του Hodgkin και μακροσφαιριναιμία του Waldenström, οι οποίοι ήταν ανθεκτικοί στη θεραπεία ή είχαν υποτροπιάσει μετά από δύο τυπικές θεραπείες. Η καρφιλιζομίμη χορηγήθηκε ενδοφλέβια στους ασθενείς με διαβαθμισμένη αύξηση της δόσης από ημέρα σε ημέρα για 5 συνεχόμενες ημέρες (QD × 5), ακολουθούμενη από 9 ημέρες ανάπαυσης (κύκλος 14 ημερών). Οι δόσεις κυμαίνονταν από 1,2 έως 20 mg/m<sup>2</sup>.

Η ελάχιστη αποτελεσματική δόση (MED) ήταν 11 mg/m<sup>2</sup>, ενώ η μέγιστη αναστολή πρωτεασώματος (80%) παρατηρήθηκε στα 15 mg/m<sup>2</sup>. Από τη μελέτη αυτή, υπήρξαν 5 αποκρίσεις σε 14 ασθενείς που έλαβαν δόση ≥ MED, και πιο συγκεκριμένα μία μερική απόκριση (PR) σε πολλαπλό μυέλωμα, δύο ελάχιστες αποκρίσεις σε μυέλωμα (MRs), μία απόκριση σε μακροσφαιριναιμία του Waldenström και μία μακροσκοπική πλήρης απόκριση (CR) στο γαστρεντερικό λέμφωμα του μανδύα. Τέσσερις ασθενείς με λέμφωμα Non-Hodgkin δε παρουσίασαν διαφορά. Η δοσοπεριοριστική τοξικότητα (DLT) παρατηρήθηκε στα 20 mg/m<sup>2</sup>, έχοντας ως απόρροια αναστρέψιμη ουδετεροπενία (3%) και θρομβοπενία βαθμού 4 (7%). Η κόπωση (48%) και η ναυτία (48%) ήταν οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν, ενώ δεν εμφανίστηκε περιφερική νευροπάθεια βαθμού 3 και 4.

Φαρμακοκινητικά δεδομένα από τους ασθενείς της μελέτης, έδειξαν υψηλή μεταβλητότητα στη συγκέντρωση της καρφιλζομίμπης στο πλάσμα όταν χορηγήθηκαν δόσεις 11, 15 και 20 mg/m<sup>2</sup>. Η πλασματική της κάθαρση ήταν γρήγορη, με χρόνο ημιζωής αποβολής μικρότερο από 30 λεπτά. Επίσης, μια κάθαρση υψηλότερη από τη ροή του αίματος στο ήπαρ υποδηλώνει πολλαπλές οδούς κάθαρσης. Η C<sub>max</sub> και η περιοχή κάτω από την καμπύλη αυξήθηκαν με την αύξηση της δόσης, αλλά όχι αναλογικά. Η καρφιλζομίμπη παρουσίασε μεγάλο όγκο κατανομής σε σταθερό ρυθμό (42,5 - 942 ml / min) υποδηλώνοντας ευρεία κατανομή ιστού. Η μέγιστη ανεκτή δόση προσδιορίστηκε ότι είναι 15 mg/m<sup>2</sup> αλλά έκτοτε έχει αυξηθεί [36].

Σε ένα μεγάλο ποσοστό κλινικών μελετών Φάσης I όπως φαίνονται και στον παρακάτω πίνακα, η ουδετεροπενία, η υποξία και η θρομβοπενία ήταν αποτελέσματα δοσοπεριοριστικής τοξικότητας [36,39-42]. Άλλες τοξικότητες περιελάμβαναν κόπωση, ναυτία, δύσπνοια και αναιμία, οι οποίες ήταν κυρίως ≤ βαθμού 2. Τα συμπτώματα βαθμού 3/4 ήταν λιγότερο κοινά, αλλά περιελάμβαναν θρομβοπενία, κόπωση, ουδετεροπενία και λεμφοπενία. Η περιφερική νευροπάθεια ήταν σπάνια και δεν απαιτούσε τροποποίηση της δόσης. Οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη εκτεταμένη θεραπεία και έπασχαν από συννοσηρότητες, όπως διαβήτης ή αρχικού σταδίου νεφρική δυσλειτουργία, ανέχτηκαν διαδοχική ημερήσια δόση και δεν απαιτήθηκε τροποποίηση της.

Η πρώτη δόση με μη συσσωρευμένη και αναστρέψιμη αύξηση της κρεατινίνης στον ορό έχει παρατηρηθεί και έχει αναφερθεί λύση όγκου. Ως εκ τούτου, συνιστάται ενυδάτωση από το στόμα πριν από τη μελέτη της δοσολογίας και χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης 4 mg ενδοφλέβια ή ανά οστό πριν από κάθε δόση στον πρώτο κύκλο. Έχουν αναφερθεί θάνατοι στη μελέτη, συμπεριλαμβανομένης της λύσης όγκου με σχετική ανεπάρκεια πολλαπλών συστημάτων και οξεία ηπατική ανεπάρκεια, αλλά εμφανίζονται σπάνια. [43-47]

Ακόμα, οι Berdeja et al. το 2015 σε μία ανοιχτή, πολυκεντρική μελέτη φάσης I / II μελέτησαν τον συνδυασμό της καρφιλζομίμπης με την πανομπινοστάτη. Στην έρευνα συμμετείχαν 44 ασθενείς, 11 στη φάση I και 31 στη φάση II. Οι ασθενείς και στα δύο σκέλη της μελέτης είχαν λάβει κατά μέσον όρο 5 προηγούμενες θεραπείες στο παρελθόν. Στους συμμετέχοντες χορηγούνταν η πανομπινοστάτη τις μέρες 1, 3, 5, 15, 17 και 19, ενώ η καρφιλζομίμπη τις μέρες 1, 2, 8, 9, 15 και 16 σε κάθε κύκλο 28 ημερών. Στην φάση I σκοπός ήταν ο προσδιορισμός της μέγιστης ανεκτής δόσης και χρησιμοποιήθηκε ο σχεδιασμός 3+3 όπου βρέθηκε πως είναι τα 30 mg για τη πανομπινοστάτη και τα 20/45 mg/m<sup>2</sup> για την καρφιλζομίμπη.

Από τη φάση II φάνηκε πως το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) ήταν 67% για όλους τους ασθενείς με κλινικό όφελος στο 79% των συμμετεχόντων, με ένα 65% να είναι για ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν αναστολείς πρωτεασώματος και 75% για όσους είχαν λάβει στο παρελθόν ανοσοτροποποιητικά φάρμακα. Ο μέσος χρόνος χωρίς επιδείνωση και ο μέσος χρόνος μέχρι την εμφάνιση της επιδείνωσης της νόσου ήταν ο ίδιος στους 7,7 μήνες. Σχετικά με την τοξικότητα του συνδυασμού των φαρμάκων οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν ήταν ουδετεροπενία (21%), θρομβοκυτοπενία (38%), αναιμία (11%), κόπωση (11%) καθώς και υπέρταση (9%).



Γενικότερα, φάνηκε πως ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων δεν είναι πολύ τοξικός και έδειξε να έχει καλά αποτελέσματα αν διερευνηθεί περαιτέρω [48].

## Μελέτες Φάσης II

Οι μελέτες φάσης II έχουν ως κύριο στόχο να διερευνήσουν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, την ασφάλεια του έναντι στους ασθενείς καθώς και το δοσολογικό σχήμα.

Το 2008, οι Jagannath S. et al. σε μία διεθνή, ανοιχτή, πολυκεντρική, με ένα σκέλος Φάσης II μελέτη, χορηγήθηκε στους συμμετέχοντες καρφιλζομίμη δόσεως 20 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως σε πρόγραμμα 2 διαδοχικών ημερών (QD × 2) για 3 εβδομάδες, κάθε 4 εβδομάδες, για έως και 12 κύκλους. Τη μελέτη ολοκλήρωσαν 39 ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, από 46 που ήταν αρχικά, οι οποίοι είχαν υποτροπιάσει από τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες και είχαν αποκτήσει ανθεκτικότητα έναντι στη θεραπεία. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μέσο αριθμό προηγούμενων θεραπειών 6,4.

Οι ασθενείς σε ποσοστό 100% είχαν λάβει ως προηγούμενη θεραπεία βορτεζομίμη, 91% θαλιδομίδη, 89% τη λεναλιδομίδη και 83% μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων (SCT).

Μετά από τρεις κύκλους, ο ρυθμός κλινικού οφέλους (CBR) ήταν 26% με πέντε μερικές αποκρίσεις (PR), πέντε ελάχιστες αποκρίσεις (MR) και 16 ασθενείς να μην εμφανίζουν κάποια διαφορά. Ο χρόνος στην απόκριση ήταν γρήγορος και συχνά εμφανιζόταν στον πρώτο κύκλο. Η καρφιλζομίμη για τους ασθενείς ήταν σχετικά ανεκτή με τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν να είναι μη αιματολογικές και να αφορούν κόπωση (65%) και ναυτία (37%), λοίμωξη του άνω αναπνευστικού (37%) και διάρροια (33%). Η επιδείνωση των αιματολογικών παραμέτρων ήταν αναιμία (65%), θρομβοπενία (46%) και ουδετεροπενία (20%) σε βαθμό 1 και 2. Τέλος, περιφερική νευροπάθεια βαθμού 1 και 2 παρατηρήθηκε κατά την έναρξη στο 78% των ασθενών, ενώ επιδείνωση της περιφερικής νευροπάθειας ήταν σπάνια και δεν οδήγησε σε μείωση της δόσης ή διακοπή της μελέτης [49].

Σε μια άλλη συνεχιζόμενη μελέτη Φάσης II οι ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα διακρίθηκαν σε αυτούς που δεν έλαβαν βορτεζομίμη, σε αυτούς που έλαβαν βορτεζομίμη και ανταποκρίθηκαν (απόκριση > 6 μηνών) και σε αυτούς που έλαβαν βορτεζομίμη και δεν ανταποκρίθηκαν (απόκριση < 6 μηνών) [43–46]. Η καρφιλζομίμη χορηγήθηκε σε δόση 20 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως τις ημέρες 1, 2, 8, 9, 15 και 16, κάθε 28 ημέρες για έως και 12 κύκλους. Μέχρι τότε, είχαν αξιολογηθεί 39 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε βορτεζομίμη και 110 που δεν είχαν. Από τους πρώτους, η καρφιλζομίμη χορηγήθηκε σε 39 ασθενείς που είχαν υποστεί βαριά θεραπεία. Ο μέσος αριθμός κύκλων που λήφθηκαν ήταν τρεις. Συνολικά, ο ρυθμός κλινικού οφέλους (CBR) ήταν 26%, συμπεριλαμβανομένων πέντε μερικών αποκρίσεων (PR) και πέντε ελάχιστων αποκρίσεων (MR). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κυρίως ≤ 2 βαθμού, ενώ

βαθμού 3 / 4 ήταν σπανιότερες και περιελάμβαναν θρομβοπενία και ουδετεροπενία. Η περιφερική νευροπάθεια αναφέρθηκε σπάνια (<10%). [43,44,49].

Από τους δεύτερους, συνολικά, το 23% ολοκλήρωσε 12 κύκλους, ενώ 24 ασθενείς παρέμειναν στη μελέτη. Συνολικά 20% έχουν επιλέξει να συνεχίσουν με την καρφιλζομίμη σε ένα εκτεταμένο πρωτόκολλο θεραπείας. Το συνολικό ποσοστό απόκρισης ήταν 54%. Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η κόπωση, η ναυτία, η δύσπνοια και η αναιμία, οι οποίες ήταν κυρίως βαθμού 2. Τα επεισόδια βαθμού 3 / 4 ήταν λιγότερο συχνά, αλλά περιελάμβαναν θρομβοπενία, ουδετεροπενία και λεμφοπενία. Η περιφερική νευροπάθεια ήταν σπάνια και δεν οδήγησε σε διακοπή της μελέτης. Ασθενείς με αρχική δυσλειτουργία της νεφρικής λειτουργίας δεν χρειάστηκαν τροποποιήσεις της δόσης [43,45,46].

### Μελέτες Φάσης III

Οι μελέτες φάσης III αποτελούν το τελευταίο βήμα για τη σχεδιασμένη αξιολόγηση του νέου φαρμακευτικού προϊόντος πριν την τελική του κυκλοφορία και έχουν ως κύριο στόχο να διερευνήσουν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου και οποιεσδήποτε παρενέργειες παρουσιαστούν. Τέτοιου τύπου μελέτες έγιναν και για την καρφιλζομίμη σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία που πολλαπλούν μυελώματος.



**Εικόνα 9:** Διάκριση ασθενών σε ομάδες κατά την μελέτη Aspire.

Η πρώτη τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, πολυκεντρική μελέτη φάσης III που θα αναφερθούμε ονομάστηκε Aspire και σε αυτήν συμμετείχαν 792 ασθενείς από τη Β.Αμερική, την Ευρώπη και το Ισραήλ με υποτροπιάζον πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι είχαν λάβει από μία έως τρεις προηγούμενες θεραπείες. Στη μελέτη αυτή εκτιμήθηκε ο συνδυασμός της καρφιλζομίμης με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη έναντι μονοθεραπείας με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (ομάδα ελέγχου), κατόπιν τυχαιοποίησης σε αναλογία 1:1. Πρωταρχικός στόχος της θεραπείας ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στον πληθυσμό ενώ ακολουθούσαν η συνολική επιβίωση, η βελτίωση του ποσοστού της

συνολικής απόκρισης (μερική απόκριση ή καλύτερη), της διάρκειας απόκρισης, αλλά και της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία και την ασφάλεια.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε θεραπεία καρφιλζομίμπης δόσης 20 mg/m<sup>2</sup> τις ημέρες 1 και 2 του πρώτου κύκλου, αυξανόμενη σε 27 mg/m<sup>2</sup> τις ημέρες 8, 9, 15 και 16 του ίδιου κύκλου, και συνεχίζοντας τις ημέρες 1, 2, 8, 9, 15 και 16 στους επόμενους κύκλους σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη δόσης 25 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως για 21 ημέρες σε κύκλους 28 ημερών και δεξαμεθαζόνη χαμηλής δόσης 40 mg/m<sup>2</sup> εβδομαδιαίως σε κύκλους 28 ημερών, είτε σε θεραπεία μόνο με το συνδυασμό λεναλιδομίδης - δεξαμεθαζόνης. Η θεραπεία με καρφιλζομίμπη χορηγήθηκε για 18 κύκλους το μέγιστο, εκτός από τις περιπτώσεις που διακόπηκε πρόωρα λόγω εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η χορήγηση λεναλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης μπορούσε να συνεχιστεί έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Απαιτήθηκε προγενέστερη και μετά τη θεραπεία ενδοφλέβια ενυδάτωση (250 έως 500 ml) κατά τη διάρκεια του κύκλου 1, ενώ η ενυδάτωση προ της θεραπείας θα μπορούσε να συνεχιστεί σε επόμενους κύκλους κατά την κρίση του ερευνητή. Οι ασθενείς και στις δύο ομάδες έλαβαν μόνο λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη πέρα από τον κύκλο 18 μέχρι την εξέλιξη της νόσου αλλά και αντική και αντιθρομβωτική προφύλαξη.

Από τους ασθενείς της μελέτης, αποκλείστηκαν αυτοί που πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: ρυθμός κάθαρσης κρεατινίνης < 50 ml/λεπτό, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια βαθμού 3 ή 4 κατά NYHA (Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης) ή έμφραγμα του μυοκαρδίου εντός των τελευταίων 4 μηνών, εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σχήμα που περιείχε βορτεζομίμπη ή εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ή εξέλιξη της νόσου σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη αν αυτή ήταν η πιο πρόσφατη γραμμή θεραπείας του ασθενούς.

Τα κριτήρια επιλεξιμότητας για την μελέτη επέτρεψαν σε μία υποκατηγορία ασθενών με μύελωμα ανθεκτικό σε βορτεζομίμπη (n = 118) ή λεναλιδομίδη (n = 57) να ενταχθούν στην μελέτη. Οι ασθενείς που εισήχθησαν στη μελέτη ορίστηκαν ως ανθιστάμενοι στη θεραπεία αν πληρούσαν οποιοδήποτε από τα ακόλουθα 3 κριτήρια: δεν παρουσίασαν ανταπόκριση (< ελάχιστη ανταπόκριση) σε οποιοδήποτε θεραπευτικό σχήμα, παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια οποιουδήποτε θεραπευτικού σχήματος ή παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου μέσα σε διάστημα 60 ημερών από την ολοκλήρωση οποιουδήποτε θεραπευτικού σχήματος.

Συνολικά, 392 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με καρφιλζομίμπη, ενώ 389 ασθενείς συμμετείχαν στην ομάδα ελέγχου λαμβάνοντας τουλάχιστον μία δόση θεραπείας της μελέτης. Η μέση διάρκεια θεραπείας ήταν 88 εβδομάδες για την ομάδα της καρφιλζομίμπης και 57 εβδομάδες για την ομάδα ελέγχου, με το 69,9% και 77,9% των ασθενών στις δύο ομάδες, αντίστοιχα, να διακόπτουν τη θεραπεία είτε λόγω εξέλιξης της νόσου (39,8% έναντι 50,1%) είτε κάποιων ανεπιθύμητων ενεργειών (15,3% έναντι 17,7%). Στην ομάδα της καρφιλζομίμπης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες είχαν ως αποτέλεσμα τη μείωση της δόσης του φαρμάκου στο 11,0% των ασθενών και τη μείωση της δόσης της

λεναλιδομίδης στο 43,4% των ασθενών. Στην ομάδα ελέγχου, η δόση λεναλιδομίδης μειώθηκε στο 39,1% των ασθενών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που συναντήθηκαν συχνότερα κατά τη χορήγηση καρφιλοζομίμπης από ότι στην ομάδα ελέγχου ήταν η υποκαλιαιμία, ο βήχας, η λοίμωξη της άνω αναπνευστικής οδού, η διάρροια, ο πυρετός, η υπέρταση, η θρομβοπενία, η ρινοφαρυγγίτιδα και οι μυϊκοί σπασμοί. Επιπλέον, με την ίδια συχνότητα εμφανίζονταν οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού  $\geq 3$  (83.7% έναντι 80.7% ) όπως η δύσπνοια, η καρδιακή ανεπάρκεια, η ισχαιμική καρδιακή νόσος, η υπέρταση, η οξεία νεφρική ανεπάρκεια καθώς και οι πιο σοβαρές κλινικές επιπτώσεις (59.7% έναντι 53.7%). Ωστόσο όσον αφορά στην εμφάνιση περιφερικής νευροπάθειας οι διαφορές στις δυο ομάδες της θεραπείας ήταν αμελητέες.

Αναλυτικότερα, στον παρακάτω πίνακα εμφανίζονται τα συμπτώματα και τα ποσοστά των δύο ομάδων για κάθε ένα ξεχωριστά.

Event	Carfilzomib Group (N=392)		Control Group (N=389)	
	All Grades	Grade 3 or Higher	All Grades	Grade 3 or Higher
<i>number of patients (percent)</i>				
<b>Most common nonhematologic adverse events</b>				
Diarrhea	166 (42.3)	15 (3.8)	131 (33.7)	16 (4.1)
Fatigue	129 (32.9)	30 (7.7)	119 (30.6)	25 (6.4)
Cough	113 (28.8)	1 (0.3)	67 (17.2)	0
Pyrexia	112 (28.6)	7 (1.8)	81 (20.8)	2 (0.5)
Upper respiratory tract infection	112 (28.6)	7 (1.8)	75 (19.3)	4 (1.0)
Hypokalemia	108 (27.6)	37 (9.4)	52 (13.4)	19 (4.9)
Muscle spasms	104 (26.5)	4 (1.0)	82 (21.1)	3 (0.8)
<b>Other adverse events of interest</b>				
Dyspnea	76 (19.4)	11 (2.8)	58 (14.9)	7 (1.8)
Hypertension	56 (14.3)	17 (4.3)	27 (6.9)	7 (1.8)
Acute renal failure†	33 (8.4)	13 (3.3)	28 (7.2)	12 (3.1)
Cardiac failure‡	25 (6.4)	15 (3.8)	16 (4.1)	7 (1.8)
Ischemic heart disease§	23 (5.9)	13 (3.3)	18 (4.6)	8 (2.1)

\* Adverse events reported in at least 25% of patients in either treatment group are listed. Other adverse events of particular clinical relevance are also listed. The safety population included all patients who received at least one dose of a study drug.

† The category of acute renal failure included (in descending order of frequency) acute renal failure, renal failure, renal impairment, azotemia, oliguria, anuria, toxic nephropathy, and prerenal failure.

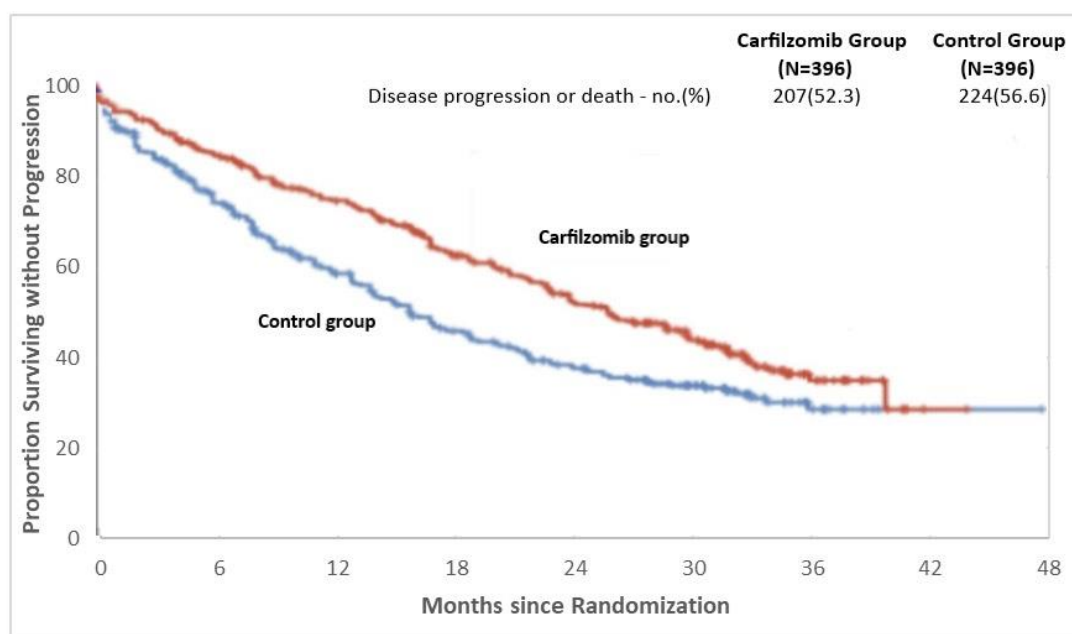
‡ The category of cardiac failure included (in descending order of frequency) cardiac failure, congestive cardiac failure, pulmonary edema, hepatic congestion, cardiopulmonary failure, acute pulmonary edema, acute cardiac failure, and right ventricular failure.

§ The category of ischemic heart disease included (in descending order of frequency) angina pectoris, myocardial infarction, acute myocardial infarction, an increased serum creatine kinase level, coronary artery disease, myocardial ischemia, coronary artery occlusion, an increased troponin level, an increased level of troponin T, an acute coronary syndrome, abnormal results on a cardiac stress test, cardiomyopathy stress, unstable angina, coronary-artery stenosis, an abnormal ST-T segment on electrocardiography, and an abnormal T wave on electrocardiography.

**Πίνακας 1:** Ανεπιθύμητες Ενέργειες ασθενών κατά τη μελέτη Aspire [50].

Συνολικά, αναφέρθηκαν 14 θάνατοι σχετιζόμενοι με τη θεραπεία από τους οποίους οι 6 ανήκαν στην ομάδα της καρφιλζομίμπης και οι 8 στην ομάδα ελέγχου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε θάνατο ήταν το έμφραγμα του μυοκαρδίου (3 στην ομάδα της καρφιλζομίμπης και 1 στην ομάδα ελέγχου), η καρδιακή ανεπάρκεια (1 και 3 αντίστοιχα) και σήψη (3 και 2 αντίστοιχα). Έτσι, οδηγηθήκαμε στο συμπέρασμα πως η θεραπεία παρουσία καρφιλζομίμπης έδειξε σημαντική βελτίωση σε ασθενείς με υποτροπιάζον πολλαπλούν μυέλωμα, μειώνοντας τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου και του θανάτου σε ποσοστό 31% και ταυτόχρονα αυξάνοντας το προσδόκιμο ζωής κατά μέσο όρο 8,7 μήνες περισσότερο (συνολικά κατά μέσο όρο 26,3 μήνες αύξηση προσδόκιμου ζωής) έναντι της ομάδας ελέγχου (συνολικά κατά μέσο όρο 17,6 μήνες αύξηση προσδόκιμου ζωής) [50-52].

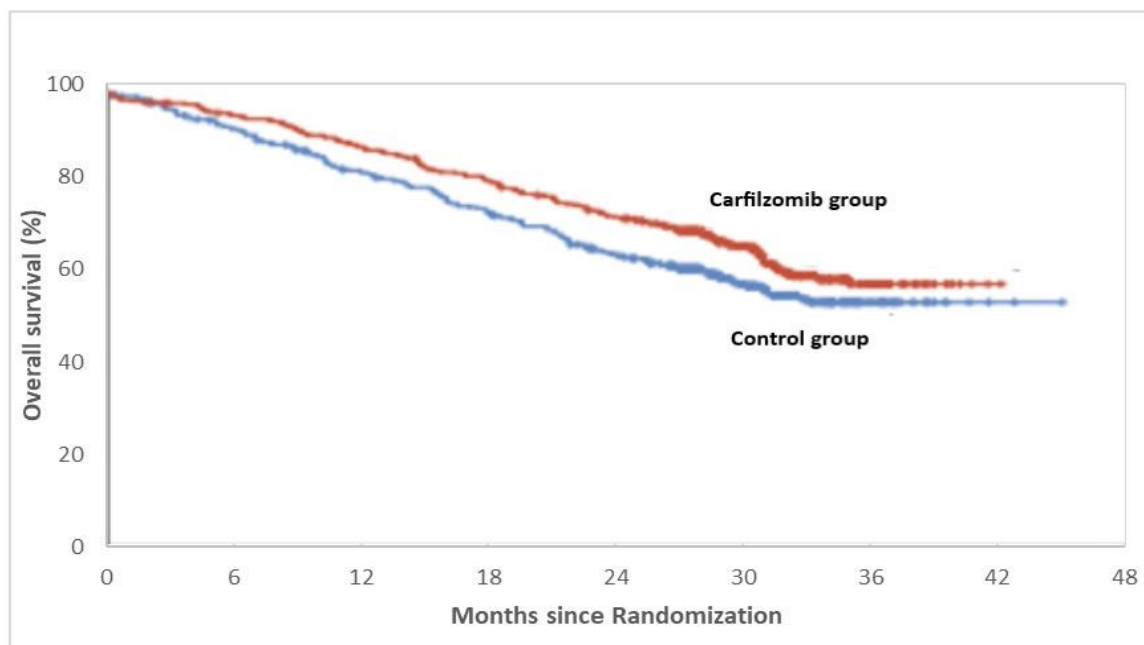
Ακολουθεί σχήμα που μας αναλύει τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών χωρίς εξέλιξη της νόσου για τις δύο ομάδες ασθενών (ομάδα καρφιλζομίμπης-ομάδα ελέγχου) κατά τη μελέτη Aspire σε διάστημα 48 μηνών.



No. at Risk	
Carfilzomib group	396 332 279 222 179 112 24 1
Control group	396 287 206 151 117 72 18 1

**Σχήμα 1:** Πόσοστο επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου για τις δύο ομάδες ασθενών κατά τη μελέτη Aspire [50].

Ακολουθεί σχήμα που μας αναλύει τα ποσοστά συνολικής επιβίωσης των ασθενών για τις δύο ομάδες ασθενών (ομάδα καρφιλζομίμπης-ομάδα ελέγχου) κατά τη μελέτη Aspire σε διάστημα 48 μηνών.



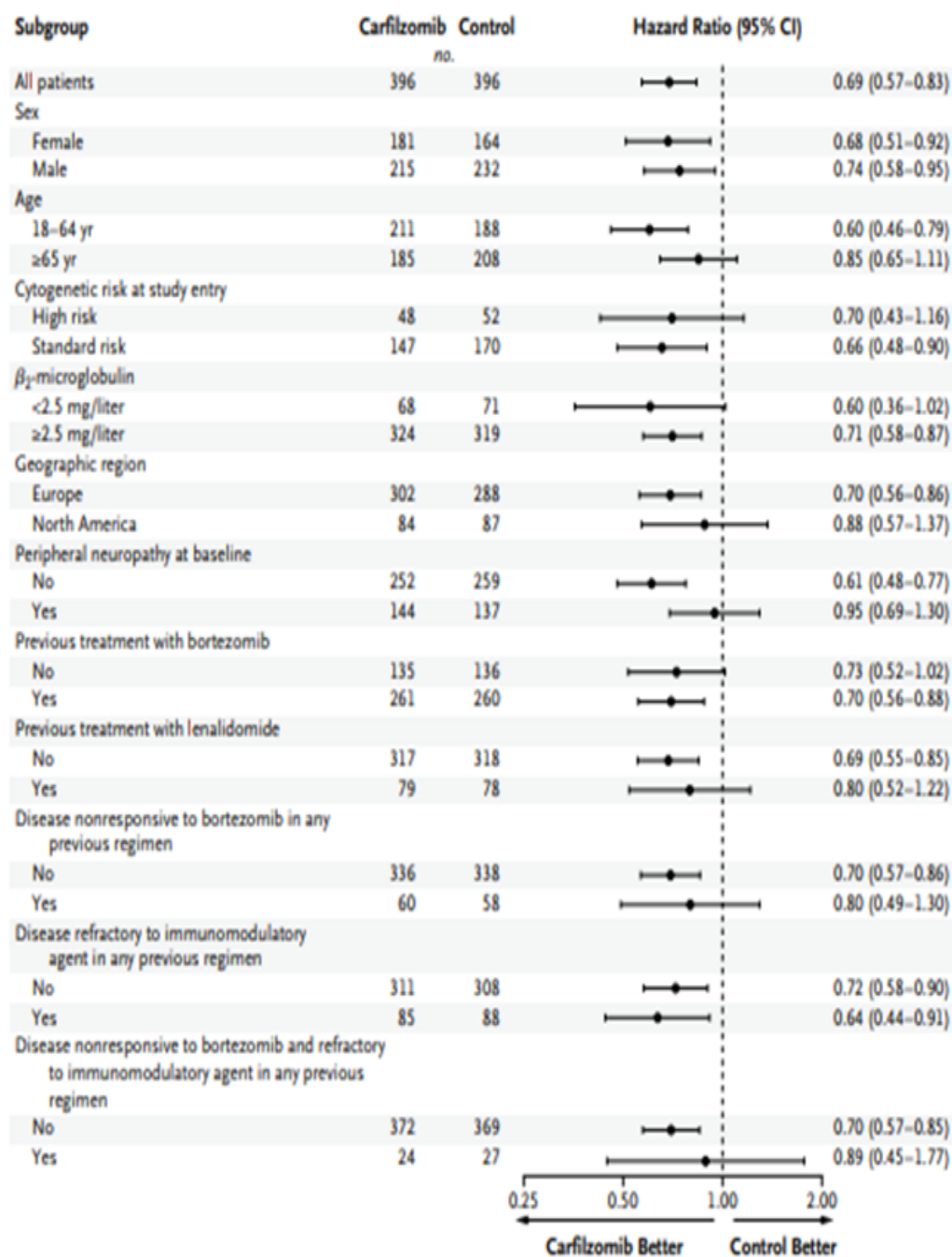
**No. at Risk**

Carfilzomib group	396	369	343	325	280	191	52	2
Control group	396	356	313	281	237	144	39	3

**Σχήμα 2:** Ποσοστό συνολικής επιβίωσης για τις δύο ομάδες ασθενών κατά τη μελέτη Aspire [50].



Το όφελος σε σχέση με την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στην ομάδα της καρφιλζομίμπης έναντι της ομάδας ελέγχου, όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα, παρατηρήθηκε σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες.



**Πίνακας 2:** Ποσοστά οφέλους των διάφορων υποομάδων των ασθενών κατά τη μελέτη Aspire [50].



**Εικόνα 10:** : Διάκριση ασθενών σε ομάδες κατά την μελέτη Endeavor.

Ακόμη μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, ελεγχόμενη μελέτη φάσης III αποτέλεσε η Endeavor και σε αυτήν συμμετείχαν 929 ασθενείς, ηλικίας 18 ετών και άνω, από 198 νοσοκομεία και εξωτερικές κλινικές σε 27 χώρες στην Ευρώπη, τη Βόρεια Αμερική, τη Νότια Αμερική και την περιοχή Ασίας - Ειρηνικού με υποτροπιάζον πολλαπλούν μυέλωμα, οι οποίοι είχαν λάβει από μία έως τρεις προηγούμενες θεραπείες. Στη μελέτη αυτή, εκτιμήθηκε ο συνδυασμός της καρφιλζομίμπης με τη δεξαμεθαζόνη έναντι του συνδυασμού της βορτεζομίμπης με τη δεξαμεθαζόνη (ομάδα ελέγχου), κατόπιν τυχαιοποίησης σε αναλογία 1:1. Όπως ακριβώς και στην περίπτωση της Aspire, πρωταρχικός στόχος της θεραπείας ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στον πληθυσμό ενώ ακολουθούσαν η συνολική επιβίωση, η βελτίωση του ποσοστού της συνολικής απόκρισης (μερική απόκριση ή καλύτερη), της διάρκειας απόκρισης, αλλά και της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία και την ασφάλεια. Οι αξιολογήσεις της αποτελεσματικότητας έγιναν σε όλους τους τυχαία εκχωρημένους ασθενείς και η ανάλυση ασφάλειας περιελάμβανε ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση θεραπείας μελέτης.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε θεραπεία καρφιλζομίμπης είτε σε βορτεζομίμπης. Από τη μία, η καρφιλζομίμπη χορηγήθηκε στους ασθενείς σε δόση 20 mg/m<sup>2</sup> τις ημέρες 1 και 2 του πρώτου κύκλου, αυξανόμενη σε 56 mg/m<sup>2</sup> στη συνέχεια, με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών τις ημέρες 1, 2, 8, 9, 15 και 16 σε κύκλους 28 ημερών. Από την άλλη η βορτεζομίμπη χορηγήθηκε στους ασθενείς σε ποσότητα 1,3 mg/m<sup>2</sup> με εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση (bolus) ή υποδόρια ένεση τις ημέρες 1, 4, 8 και 11 σε κύκλους 21 ημερών. Τέλος, η δεξαμεθαζόνη χορηγήθηκε στους ασθενείς σε δόση 20 mg/m<sup>2</sup> με ενδοφλέβια έγχυση ή μέσω της στοματικής οδού τις ημέρες 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 και 23 στην ομάδα της καρφιλζομίμπης και τις ημέρες 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, και 12 στην ομάδα της βορτεζομίμπης. Οι κύκλοι επαναλαμβάνονταν μέχρι να υπάρξει κάποια εξέλιξη της νόσου, μη αποδεκτές τοξικές επιδράσεις ή απόσυρση της συγκατάθεσης των ασθενών για συμμετοχή στη μελέτη. Επιπλέον, στους συμμετέχοντες έγινε χορήγηση διφωσφονικών. Τα διφωσφονικά που περιέχουν άζωτο όπως το ζολεδρονικό οξύ αν και είναι γενικά ασφαλή, οι συχνές υψηλές δόσεις σχετίζονται με ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η νεφρική τοξικότητα και η οστεονέκρωση της γνάθου. Έτσι, απαιτείται η βέλτιστη διάρκεια και η δοσολογία της θεραπείας με διφωσφονικά προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αυτά. Από διευκρίνηση που δόθηκε από τους ερευνητές, διαπιστώθηκε πως η χρήση διφωσφονικών ήταν ισορροπημένη μεταξύ των 2 ομάδων θεραπείας. Το ζολεδρονικό οξύ, το διφωσφονικό άλας που χρησιμοποιήθηκε πιο συχνά μεταξύ των



ασθενών στην Endeavor, δόθηκε σε 134 (29%) από 464 ασθενείς στην ομάδα καρφιλζομίμπης και σε 131 (28%) από 465 ασθενείς στην ομάδα της βορτεζομίμπης. Στην υποομάδα ασθενών που δεν το έλαβαν (330 ασθενείς στην ομάδα της καρφιλζομίμπης και 334 στην ομάδα της βορτεζομίμπης), η μέση συνολική επιβίωση ήταν 47,6 μήνες για την πρώτη και περίπου 40 μήνες για τη δεύτερη ομάδα αντίστοιχα.

Ωστόσο, οι παρατηρήσεις που αφορούν στη χρήση διφωσφονικών από τους συμμετέχοντες στη μελέτη δεν συγχέονται με τη συνολική ανάλυση επιβίωσης της Endeavor [53-55].

Από τους ασθενείς της μελέτης, αποκλείστηκαν αυτοί που πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: ρυθμό κάθαρσης κρεατινίνης < 15 ml/λεπτό, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια βαθμού 3 ή 4 κατά NYHA, έμφραγμα του μυοκαρδίου εντός των τελευταίων 4 μηνών ή όσοι είχαν κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) < 40%.

Τα κριτήρια επιλεξιμότητας για τη μελέτη επέτρεψαν σε μία υποκατηγορία ασθενών με μυέλωμα που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με καρφιλζομίμπη (n = 3) ή βορτεζομίμπη (n = 502) να συμμετέχουν σε αυτή, αν είχαν επιδείξει τουλάχιστον μερική ανταπόκριση (PR) σε προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα πρωτεασώματος, δεν απομακρύνθηκαν από θεραπεία με αναστολέα πρωτεασώματος λόγω τοξικότητας και απείχαν τουλάχιστον ένα εξάμηνο από θεραπεία με αναστολέα πρωτεασώματος μετά την τελευταία δόση.

Συνολικά, 464 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με καρφιλζομίμπη, ενώ 465 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με βορτεζομίμπη. Από τους 465 ασθενείς που βρίσκονταν στην ομάδα της βορτεζομίμπης οι 108 έλαβαν το φάρμακο ενδοφλέβια ενώ οι 357 υποδόρια.

Η μέση διάρκεια θεραπείας ήταν 40 εβδομάδες για την ομάδα της καρφιλζομίμπης και 27 εβδομάδες για την ομάδα της βορτεζομίμπης

Τόσο για την ομάδα της καρφιλζομίμπης, όσο και για της βορτεζομίμπης οι ανεπιθύμητες ενέργειες είχαν ως αποτέλεσμα τη μείωση της δόσης του φαρμάκου, αντίστοιχα. Η απαίτηση μείωσης της δόσης περιελάμβανε συμπτώματα όπως ναυτία, έμετο ή διάρροια βαθμού 3 (διάρκεια περισσότερο από 3 ημέρες παρά την επαρκή θεραπεία με αντιεμετικά ή αντιδιαρροϊκούς παράγοντες), κόπωση βαθμού 3 (διάρκεια περισσότερο από 14 ημέρες), αναιμία ή λεμφοπενία οποιουδήποτε βαθμού και αλωπεκία.

Η πρώτη προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση έδειξε ότι οι ασθενείς στην ομάδα της καρφιλζομίμπης είχαν υψηλότερα ποσοστά βαθύτερων αποκρίσεων, τα οποία μεταφράστηκαν σε σημαντικά μεγαλύτερη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε σχέση με αυτούς που ανήκαν στην ομάδα της βορτεζομίμπης (μέση επιβίωση χωρίς εξέλιξη 18,7 μήνες έναντι 9,4 μήνες αντίστοιχα). Στη δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση, που παρουσιάστηκε στο *The Lancet Oncology*, οι Dimopoulos et al. δείχνουν ότι, με εκτεταμένη παρακολούθηση, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καρφιλζομίμπη και δεξαμεθαζόνη είχαν επίσης σημαντικά μεγαλύτερη συνολική επιβίωση από αυτούς που έλαβαν βορτεζομίμπη και δεξαμεθαζόνη (μέση επιβίωση 47,6 μήνες έναντι 40 μήνες).

Στην ομάδα της καρφιλζομίμπης, αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε 224 (48%) ασθενείς από την ομάδα της καρφιλζομίμπης και σε 162 (36%) ασθενείς από την

ομάδα ελέγχου. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν ήταν η αναιμία (14% έναντι 10%), η υπέρταση (9% έναντι 3%), η πνευμονία (7% έναντι 8%), η θρομβοπενία (8% έναντι 9%), και η περιφερική νευροπάθεια (1% έναντι 6%) , και τα ποσοστά υπολογίστηκαν από δείγμα 463 ασθενών στην ομάδα της καρφιλοζομίμης και 456 ασθενών στην ομάδα της βορτεζομίμης. Το ποσοστό των ασθενών στην ομάδα της καρφιλοζομίμης στην περίπτωση της νευροπάθειας βαθμού  $\geq 2$  ήταν χαμηλότερο από αυτό στην ομάδα της βορτεζομίμης. Πιο συγκεκριμένα, στην ομάδα ελέγχου, η περιφερική νευροπάθεια βαθμού  $\geq 2$  ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς που έλαβαν υποδόρια χορήγηση βορτεζομίμης σε σχέση με αυτούς που έλαβαν ενδοφλέβια χορήγηση. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, ο θάνατος λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών εμφανίστηκε σε 18 (4%) από 464 ασθενείς στην ομάδα της καρφιλοζομίμης και σε 16 (3%) από 465 ασθενείς στην ομάδα της βορτεζομίμης [53-58].

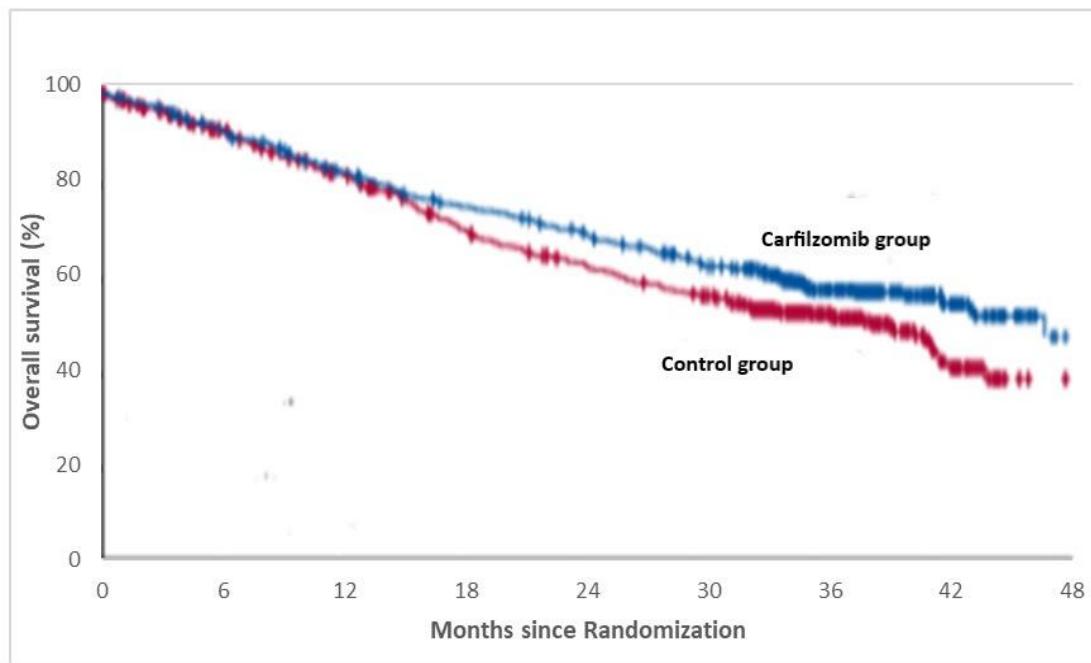
Αναλυτικότερα, στον παρακάτω πίνακα εμφανίζονται τα συμπτώματα και τα ποσοστά των δύο ομάδων για κάθε ένα ξεχωριστά.

	Carfilzomib group (n=463)				Bortezomib group (n=456)			
	Grade 1 or 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1 or 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<b>Common haematological adverse events (preferred terms)</b>								
Anaemia	115 (25%)	66 (14%)	1 (<1%)	0	78 (17%)	44 (10%)	1 (<1%)	0
Thrombocytopenia	56 (12%)	21 (5%)	18 (4%)	0	35 (8%)	20 (4%)	23 (5%)	0
<b>Common non-haematological adverse events (preferred terms)</b>								
Diarrhoea	127 (27%)	16 (3%)	0	0	141 (31%)	33 (7%)	1 (<1%)	0
Fatigue	111 (24%)	25 (5%)	0	0	98 (21%)	32 (7%)	0	0
Dyspnoea	107 (23%)	25 (5%)	0	0	50 (11%)	10 (2%)	0	0
Pyrexia	119 (26%)	9 (2%)	2 (<1%)	0	59 (13%)	3 (<1%)	0	0
Insomnia	110 (24%)	7 (2%)	0	0	108 (24%)	11 (2%)	0	0
Cough	115 (25%)	0	0	0	63 (14%)	1 (<1%)	0	0
Hypertension	74 (16%)	41 (9%)	0	0	28 (6%)	12 (3%)	0	0
Peripheral oedema	97 (21%)	4 (<1%)	0	0	75 (16%)	3 (<1%)	0	0
Asthenia	78 (17%)	16 (3%)	0	0	61 (13%)	13 (3%)	1 (<1%)	0
Upper respiratory tract infection	85 (18%)	9 (2%)	0	0	64 (14%)	3 (<1%)	0	0
Nausea	84 (18%)	6 (1%)	0	0	79 (17%)	3 (<1%)	0	0
Back pain	78 (17%)	7 (2%)	1 (<1%)	0	59 (13%)	12 (3%)	0	0
Muscle spasms	85 (18%)	1 (<1%)	0	0	24 (5%)	3 (<1%)	0	0
Headache	75 (16%)	4 (<1%)	0	0	43 (9%)	3 (<1%)	0	0
Bronchitis	66 (14%)	10 (2%)	0	0	37 (8%)	4 (<1%)	0	0
Constipation	66 (14%)	2 (<1%)	0	0	114 (25%)	9 (2%)	0	0
Nasopharyngitis	66 (14%)	0	0	0	50 (11%)	1 (<1%)	0	0
Vomiting	59 (13%)	6 (1%)	0	0	34 (7%)	6 (1%)	0	0
Pain in extremity	45 (10%)	2 (<1%)	0	0	46 (10%)	3 (<1%)	0	0
Peripheral neuropathy	37 (8%)	6 (1%)	0	0	97 (21%)	23 (5%)	1 (<1%)	0
Decreased appetite	36 (8%)	4 (<1%)	0	0	52 (11%)	5 (1%)	0	0
Dizziness	36 (8%)	1 (<1%)	0	0	64 (14%)	3 (<1%)	0	0
Paraesthesia	35 (8%)	1 (<1%)	0	0	72 (16%)	2 (<1%)	0	0
Peripheral sensory neuropathy	26 (6%)	1 (<1%)	0	0	61 (13%)	6 (1%)	0	0
Neuralgia	6 (1%)	3 (<1%)	0	0	63 (14%)	7 (2%)	0	0

Data are n (%). Adverse events (preferred terms) of grades 1-2 occurring in at least 10% of patients in either treatment group are listed. All grade 3 or higher adverse events not shown here are reported in the appendix. On-study deaths due to adverse events occurred in 18 (4%) of 464 patients in the carfilzomib group and in 16 (3%) of 465 patients in the bortezomib group.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες Ενέργειες ασθενών κατά τη μελέτη Endeavor [57].

Ακολουθεί σχήμα που μας αναλύει τα ποσοστά συνολικής επιβίωσης των ασθενών για τις δύο ομάδες ασθενών (ομάδα καρφιλζομίμπης-ομάδα ελέγχου) κατά τη μελέτη Endeavor σε διάστημα 48 μηνών.

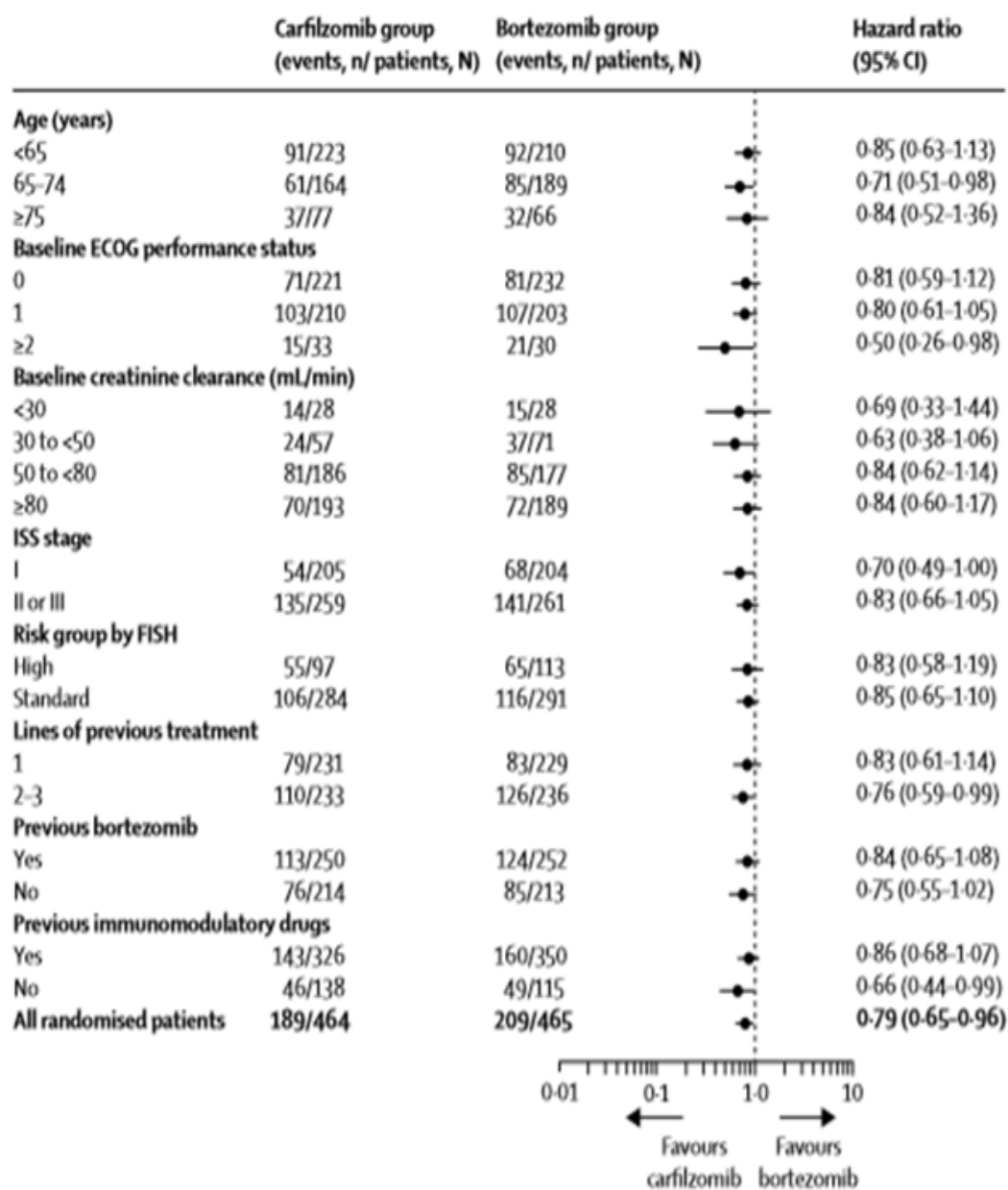


**No. at Risk**

Carfilzomib group	464	423	373	335	308	270	162	66	10
Control group	465	402	351	293	256	228	140	39	5

**Σχήμα 3:** Ποσοστό συνολικής επιβίωσης για τις δύο ομάδες ασθενών κατά τη μελέτη Endeavor [55].

Το όφελος σε σχέση με την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στην ομάδα της καρφιλοζομίμης έναντι της ομάδας ελέγχου, όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα, παρητηρήθηκε σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες και σε αυτή τη μελέτη.



**Πίνακας 4:** Ποσοστά όφελους των διάφορων υποομάδων των ασθενών κατά τη μελέτη Endeavor [55].

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το πολλαπλούν ή πλασματοκυτταρικό μύελωμα είναι μια από τις πιο συχνές αιματολογικές κακοήθειες, απόρροια της κλωνικής έκφρασης των ανοσοεκκριτικών κυττάρων, φυσιολογικά των οποίων είναι τα πλασματοκύτταρα. Το πολλαπλούν μύελωμα, στο 85% των περιπτώσεων, εντοπίζεται στο μυελό των οστών, κάτι που συνοδεύεται από ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των νεοπλασματικών κλώνων μέσα σε αυτόν, με συνέπεια τον περιορισμό της φυσιολογικής αιμοποίησης. Παρά την σημαντική πρόοδο που έχει επιτευχθεί τα τελευταία χρόνια για τη θεραπεία του, συνεχίζει να αποτελεί μια ανίατη ασθένεια με εμφάνιση υποτροπών, ακόμα και εάν μετά την αρχική αγωγή υπάρξει πλήρης ύφεση της νόσου. Τις υποτροπές αυτές καλείται να αντιμετωπίσει η επιστήμη τα τελευταία χρόνια με διάφορων ειδών θεραπείες, μια εκ των οποίων αποτελούν οι αναστολείς πρωτεασώματος. Το πρωτεάσωμα συμμετέχει σε διάφορες κυτταρικές λειτουργίες όπως η απαλλαγή των κυττάρων από τα μη φυσιολογικά ή λανθασμένα διπλωμένα πολυπεπίδια, τα οποία μπορούν να δημιουργήσουν επιβλαβείς ρίζες (συσσωματώματα) μέσα στο κύτταρο. Βασική λειτουργία του είναι η αποικοδόμηση των ενδοκυττάρων πρωτεϊνών, ρυθμίζοντας με αυτόν τον τρόπο τη μεταγραφή διαφόρων γονιδίων, τον κυτταρικό κύκλο, την απόπτωση, την κυτταρική διήθηση, την εξέλιξη της φλεγμονής και την αγγειογένεση. Έτσι, οι αναστολείς πρωτεασώματος δρουν κατά κύριο λόγο ενεργοποιώντας το μονοπάτι απόκρισης στις μη διπλωμένες πρωτεΐνες και οδηγώντας στην απόπτωση κυρίως κύτταρα με αυξημένο περιεχόμενο σε μη διπλωμένες πρωτεΐνες ή πρωτεΐνες που οδεύουν προς αποικοδόμηση, μια κατάσταση που εμφανίζεται πολύ έντονα στα καρκινικά κύτταρα. Όλα τα παραπάνω, τους καθιστούν κατάλληλους για χορήγηση σε ασθενείς, καθώς τα φυσιολογικά κύτταρα επηρεάζονται σε πολύ μικρότερο βαθμό από τα καρκινικά και μπορούν να ανακτήσουν πιο γρήγορα την ενεργότητα του πρωτεασώματος. Μέχρι σήμερα έχουν αναπτυχθεί αναστολείς 1ης, 2ης γενιάς, καθώς και νέοι που χορηγούνται δια της στοματικής οδού.

Η καρφιλζομίμη, ένας 2ης γενιάς αναστολέας του πρωτεασώματος προσδένεται στην β5 καταλυτική υπομονάδα του πρωτεασώματος και προκαλεί αναστολή, μια μη αντιστρεπτή διαδικασία, η οποία μειώνει την πρωτεασωμική ενεργότητα σε ποσοστό μικρότερο του 20%. Όπως διαπιστώθηκε από τις μελέτες που αναλύθηκαν παραπάνω, φάνηκε να ενεργεί θετικά σε ζωικά μοντέλα, μειώνοντας τη φλεγμονή σε διάφορες παθήσεις συμπεριλαμβανομένου του πολλαπλούν μυελώματος. Η χορήγηση της καρφιλζομίμης γίνεται σε άτομα που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία έναντι του πολλαπλούν μυελώματος.

Έτσι, πραγματοποιήθηκαν πολλαπλές κλινικές μελέτες όλων των σταδίων με συμμετέχοντες ασθενείς, που είχαν λάβει προηγούμενες θεραπείες, από διάφορες χώρες της υψηλίου μέχρι το φάρμακο να εγκριθεί τόσο από τις Αμερικάνικες όσο και από τις Ευρωπαϊκές αρχές. Οι προκλινικές μελέτες της καρφιλζομίμης παρείχαν τη βάση για κλινικές δοκιμές των επόμενων φάσεων της μελέτης στη θεραπεία αιματολογικών κακοηθειών. Σε αυτές, φάνηκε πως η καρφιλζομίμη έχει αντιπολλαπλασιαστική και προαποπτωτική δράση σε αιματολογικούς όγκους στα ζώα, ανέστειλε τη δράση του πρωτεασώματος στο αίμα και στους ιστούς και καθυστέρησε την ανάπτυξη όγκων σε μοντέλα πολλαπλού μυελώματος. Οι

μελέτες φάσης I είχαν ως κύριο στόχο να εκτιμήσουν την ασφάλεια του προϊόντος, το όριο ανθεκτικότητας και τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ οι μελέτες φάσης II να διερευνήσουν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, την ασφάλεια του έναντι στους ασθενείς καθώς και το δοσολογικό σχήμα τόσο με αποκλειστική χορήγηση καρφιλζομίμπης όσο και σε συνδυασμό της με άλλες θεραπείες. Τέλος, οι μελέτες φάσης III αποτέλεσαν το τελευταίο βήμα για τη σχεδιασμένη αξιολόγηση του νέου φαρμακευτικού προϊόντος πριν την τελική του κυκλοφορία και είχαν ως κύριο στόχο να διερευνήσουν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου και οποιεσδήποτε παρενέργειες παρουσιαστούν. Τις δυο πιο σημαντικές μελέτες τέτοιου τύπου αποτέλεσαν η τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, πολυκεντρική μελέτη Aspige και η τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, ελεγχόμενη μελέτη Endeavor. Στην πρώτη μελέτη εκτιμήθηκε ο συνδυασμός της καρφιλζομίμπης με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη έναντι μονοθεραπείας με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (ομάδα ελέγχου), κατόπιν τυχαιοποίησης σε αναλογία 1:1. Στη δεύτερη μελέτη εκτιμήθηκε ο συνδυασμός της καρφιλζομίμπης με τη δεξαμεθαζόνη έναντι του συνδυασμού της βορτεζομίμπης με τη δεξαμεθαζόνη (ομάδα ελέγχου), κατόπιν τυχαιοποίησης σε αναλογία 1:1. Πρωταρχικός στόχος και των δύο τελευταίων μελετών ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στον πληθυσμό ενώ ακολουθούσαν η συνολική επιβίωση, η βελτίωση του ποσοστού της συνολικής απόκρισης (μερική απόκριση ή καλύτερη), της διάρκειας απόκρισης, αλλά και της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία και την ασφάλεια.

Συνοπτικά, όπως φάνηκε από το σύνολο των μελετών, η χορήγηση της καρφιλζομίμπης έδειξε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα έναντι του πολλαπλούν μυελώματος τόσο ως μονοθεραπεία όσο και σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα. Επίσης, σημαντικά αντιληπτή έγινε η απουσία της σε διάφορα δοσολογικά σχήματα όσον αφορά την μειωμένη αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Επόμενα βήματα αποτελούν η βελτιστοποίηση των δοσολογικών αγωγών και χρονοδιαγραμμάτων καταλήγοντας στο βέλτιστο προφίλ κινδύνου-οφέλους της καρφιλζομίμπης αλλά και οι περαιτέρω δοκιμές συνδυασμών καρφιλζομίμπης σε διάφορες ρυθμίσεις πολλαπλούν μυελώματος σε εξέλιξη, όπως και μελέτες για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά του φαρμάκου στα διάφορα υποσύνολα ασθενών.

Αυτά τα ευρήματα, θα βοηθήσουν αναμφίβολα στη μελλοντική αντιμετώπιση της νόσου και θα ελαχιστοποιήσουν την ανάγκη για μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας στις περιπτώσεις που μέχρι τώρα απαιτούνταν.

Μοναδικός στόχος η όσο το δυνατόν καλύτερη ποιότητα ζωής των ασθενών [59].

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] FOULDS L. The experimental study of tumor progression: a review. *Cancer Res.* 1954;14(5):327-339.
- [2] Καρδαμάκης Δ. Πανεπιστημιακές παραδόσεις ακτινοβιολογίας, ακτινοπροστασίας και ακτινοθεραπείας. Πάτρα 2004
- [3] Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, et al. European cancer mortality predictions for the year 2020 with a focus on prostate cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(5):650-658. doi:10.1016/j.annonc.2020.02.009
- [4] Illis, L. Harrison's Principles of Internal Medicine 14th Edition. *Spinal Cord* 36, 665 (1998).:282-287 <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3100671>
- [5] Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin.* 1999;49(1):8-1. doi:10.3322/canjclin.49.1.8
- [6] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013. PMID: 21376230.
- [7] Χατζηλεοντής Κωνσταντίνος Γ. Πολλαπλούν μύελωμα. Ιστοπαθολογία και προγνωστικοί δείκτες (Διδακτορική διατριβή). Θεσσαλονίκη: Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο 2006
- [8] Cocks K, Cohen D, Wisløff F, et al. An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. *Eur J Cancer.* 2007;43(11):1670-1678. doi:10.1016/j.ejca.2007.04.022
- [9] Kaufman J, Gleason C, Lonial S. Treatment of relapsed and refractory myeloma. *Curr Hematol Malign Rep.* 2009;4(2):99-107. doi:10.1007/s11899-009-0014-5
- [10] Goldschmidt H, Ashcroft J, Szabo Z, Garderet L. Navigating the treatment landscape in multiple myeloma: which combinations to use and when?. *Ann Hematol.* 2019;98(1):1-18. doi:10.1007/s00277-018-3546-8
- [11] Groettrup M, Kirk CJ, Basler M. Proteasomes in immune cells: more than peptide producers?. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(1):73-78. doi:10.1038/nri2687
- [12] Murata S, Yashiroda H, Tanaka K. Molecular mechanisms of proteasome assembly. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009;10(2):104-115. doi:10.1038/nrm2630
- [13] McNaught KS, Olanow CW, Halliwell B, Isacson O, Jenner P. Failure of the ubiquitin-proteasome system in Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2(8):589-594. doi:10.1038/35086067
- [14] Lavabre-Bertrand T, Henry L, Carillo S, et al. Plasma proteasome level is a potential marker in patients with solid tumors and hemopoietic malignancies. *Cancer.*



2001;92(10):2493-2500. doi:10.1002/1097-0142(20011115)92:10<2493::aid-cncr1599>3.0.co;2-f

[15] de Martino M, Hoetzenecker K, Ankersmit HJ, et al. Serum 20S proteasome is elevated in patients with renal cell carcinoma and associated with poor prognosis. *Br J Cancer*. 2012;106(5):904-908. doi:10.1038/bjc.2012.20

[16] Huh WK, Falvo JV, Gerke LC, et al. Global analysis of protein localization in budding yeast. *Nature*. 2003;425(6959):686-691. doi:10.1038/nature02026

[17] Lehmann A, Janek K, Braun B, Kloetzel PM, Enenkel C. 20 S proteasomes are imported as precursor complexes into the nucleus of yeast. *J Mol Biol*. 2002;317(3):401-413. doi:10.1006/jmbi.2002.5443

[18] Belote JM, Zhong L. Duplicated proteasome subunit genes in *Drosophila* and their roles in spermatogenesis. *Heredity (Edinb)*. 2009;103(1):23-31. doi:10.1038/hdy.2009.23

[19] Coux O, Tanaka K, Goldberg AL. Structure and functions of the 20S and 26S proteasomes. *Annu Rev Biochem*. 1996;65:801-847. doi:10.1146/annurev.bi.65.070196.004101

[20] Adams J. The proteasome: structure, function, and role in the cell. *Cancer Treat Rev*. 2003;29 Suppl 1:3-9. doi:10.1016/s0305-7372(03)00081-1

[21] Tsakiri EN, Trougakos IP. The amazing ubiquitin-proteasome system: structural components and implication in aging. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2015;314:171-237. doi:10.1016/bs.ircmb.2014.09.002

[22] Willis MS, Patterson C. Proteotoxicity and cardiac dysfunction--Alzheimer's disease of the heart?. *N Engl J Med*. 2013;368(5):455-464. doi:10.1056/NEJMra1106180

[23] Shabaneh TB, Downey SL, Goddard AL, et al. Molecular basis of differential sensitivity of myeloma cells to clinically relevant bolus treatment with bortezomib. *PLoS One*. 2013;8(2):e56132. doi:10.1371/journal.pone.0056132

[24] Deshaies RJ. Proteotoxic crisis, the ubiquitin-proteasome system, and cancer therapy. *BMC Biol*. 2014;12:94. Published 2014 Nov 11. doi:10.1186/s12915-014-0094-0

[25] Allegra A, Alonci A, Gerace D, et al. New orally active proteasome inhibitors in multiple myeloma. *Leuk Res*. 2014;38(1):1-9. doi:10.1016/j.leukres.2013.10.018

[26] Kubiczkova L, Pour L, Sedlarikova L, Hajek R, Sevcikova S. Proteasome inhibitors - molecular basis and current perspectives in multiple myeloma. *J Cell Mol Med*. 2014;18(6):947-961. doi:10.1111/jcmm.12279

[27] Philippe Moreau, Paul G. Richardson, Michele Cavo, Robert Z. Orlowski, Jesús F. San Miguel, Antonio Palumbo, Jean-Luc Harousseau *Blood*. 2012 Aug 2; 120(5): 947–959. Prepublished online 2012 May 29. doi: 10.1182/blood-2012-04-403733

- [28] Obeng EA, Carlson LM, Gutman DM, Harrington WJ Jr, Lee KP, Boise LH. Proteasome inhibitors induce a terminal unfolded protein response in multiple myeloma cells. *Blood*. 2006;107(12):4907-4916. doi:10.1182/blood-2005-08-3531
- [29] Lonial S, Boise LH. Current advances in novel proteasome inhibitor-based approaches to the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncology (Williston Park)*. 2011;25 Suppl 2:25-31.
- [30] Dou QP, Zonder JA. Overview of proteasome inhibitor-based anti-cancer therapies: perspective on bortezomib and second generation proteasome inhibitors versus future generation inhibitors of ubiquitin-proteasome system. *Curr Cancer Drug Targets*. 2014;14(6):517-536. doi:10.2174/1568009614666140804154511
- [31] Kuhn DJ, Chen Q, Voorhees PM, et al. Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma. *Blood*. 2007;110(9):3281-3290. doi:10.1182/blood-2007-01-065888
- [32] Wang M. Comparative mechanisms of action of proteasome inhibitors. *Oncology (Williston Park)*. 2011;25 Suppl 2:19-24.
- [33] Hu B, Chen Y, Usmani SZ, et al. Characterization of the molecular mechanism of the bone-anabolic activity of carfilzomib in multiple myeloma. *PLoS One*. 2013;8(9):e74191. Published 2013 Sep 16. doi:10.1371/journal.pone.0074191
- [34] Kortuem KM, Stewart AK. Carfilzomib. *Blood*. 2013;121(6):893-897. doi:10.1182/blood-2012-10-459883
- [35] Demo SD, Kirk CJ, Aujay MA, et al. Antitumor activity of PR-171, a novel irreversible inhibitor of the proteasome. *Cancer Res*. 2007;67(13):6383-6391. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-4086
- [36] O'Connor OA, Stewart AK, Vallone M, et al. A phase 1 dose escalation study of the safety and pharmacokinetics of the novel proteasome inhibitor carfilzomib (PR-171) in patients with hematologic malignancies. *Clin Cancer Res*. 2009;15(22):7085-7091. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-0822
- [37] Tzogani K, Camarero Jiménez J, Garcia I, et al. The European Medicines Agency Review of Carfilzomib for the Treatment of Adult Patients with Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Therapy. *Oncologist*. 2017;22(11):1339-1346. doi:10.1634/theoncologist.2017-0184
- [38] Herndon TM, Deisseroth A, Kaminskas E, et al. U.s. Food and Drug Administration approval: carfilzomib for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2013;19(17):4559-4563. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-0755
- [39] O'Connor OA, Stewart AK, Vallone M, et al. A phase 1 dose escalation study of the safety and pharmacokinetics of the novel proteasome inhibitor carfilzomib (PR-171) in patients with hematologic malignancies. *Clin Cancer Res*. 2009;15(22):7085-7091. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-0822

- [40] Dasmahapatra G, Lembersky D, Son MP, et al. Retraction: Carfilzomib Interacts Synergistically with Histone Deacetylase Inhibitors in Mantle Cell Lymphoma Cells *In Vitro* and *In Vivo* [retraction of: *Mol Cancer Ther.* 2011 Sep;10(9):1686-97]. *Mol Cancer Ther.* 2019;18(6):1179. doi:10.1158/1535-7163.MCT-19-0469
- [41] Gu JJ, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Kaufman GP, et al. The novel proteasome inhibitor carfilzomib induces cell cycle arrest, apoptosis and potentiates the anti-tumour activity of chemotherapy in rituximab-resistant lymphoma. *Br J Haematol.* 2013;162(5):657-669. doi:10.1111/bjh.12452
- [42] Antonio Sacco, Aldo M. Roccaro, Monette Aujay, Hai Ngo, Feda Azab, Abdel Kareem Azab, Molly R Melhem, Judith M. Runnels, Phong Quang, Susan Demo, Irene Ghobrial; Carfilzomib Exerts Anti-Neoplastic Activity in Waldenstrom Macroglobulinemia.. *Blood* 2009; 114 (22): 4916.
- [43] Vij R, Wang M, Kaufman JL, et al. An open-label, single-arm, phase 2 (PX-171-004) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naive patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood.* 2012;119(24):5661-5670. doi:10.1182/blood-2012-03-414359
- [44] David Siegel, Luhua Wang, Robert Z Orlowski, Jonathan L. Kaufman, A. Keith Stewart, Vishal Kukreti, Melissa Alsina, Andrzej J Jakubowiak, Sundar Jagannath, Kevin T. McDonagh, Andrew Belch, Nizar J Bahlis, Chaim Shustik, Mai H. Le, Lori Kunkel, Mark K Bennett, Michael Kauffman, Ravi Vij, The Multiple Myeloma Research Consortium (MMRC); PX-171-004, An Ongoing Open-Label, Phase II Study of Single-Agent Carfilzomib (CFZ) in Patients with Relapsed or Refractory Myeloma (MM); Updated Results From the Bortezomib-Treated Cohort.. *Blood* 2009; 114 (22): 303.
- [45] Wang, Luhua & Siegel, David & Kaufman, Jonathan & Stewart, A. & Jakubowiak, Andrzej & Alsina, Melissa & Kukreti, Vishal & Bahlis, Nizar & McDonagh, Kevin & Belch, Andrew & Sebag, Michael & Gabrail, Nashat & Le, Mai & Bennett, Mark & Kunkel, Lori & Kauffman, Michael & Orlowski, Robert & Vij, Ravi. (2009). Updated Results of Bortezomib-Naïve Patients in PX-171-004, An Ongoing Open-Label, Phase II Study of Single-Agent Carfilzomib (CFZ) in Patients with Relapsed or Refractory Myeloma (MM).. *Blood.* 114. 302-302. 10.1182/blood.V114.22.302.302.
- [46] Vij, Ravi & Kaufman, Jonathan & Jakubowiak, Andrzej & Stewart, A. & Jagannath, Sundar & Kukreti, Vishal & McDonagh, Kevin & Alsina, Melissa & Bahlis, Nizar & Belch, Andrew & Reu, Frederic & Gabrail, Nashat & Matous, Jeffrey & Vesole, David & Orlowski, Robert & Le, Mai & Lee, Peter & Wang, Michael & MMRC, The. (2010). Carfilzomib: High Single Agent Response Rate with Minimal Neuropathy Even In High-Risk Patients. *Blood.* 116. 1938-1938. 10.1182/blood.V116.21.1938.1938.
- [47] Khan ML, Stewart AK. Carfilzomib: a novel second-generation proteasome inhibitor. *Future Oncol.* 2011;7(5):607-612. doi:10.2217/fon.11.42
- [48] Berdeja JG, Hart LL, Mace JR, et al. Phase I/II study of the combination of panobinostat and carfilzomib in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica.* 2015;100(5):670-676. doi:10.3324/haematol.2014.119735

- [49] Jagannath, Sundar & Vij, Ravi & Stewart, A. & Somlo, George & Jakubowiak, Andrzej & Reiman, Tony & Trudel, Suzanne & Taylor, Jessica & Fuhrman, Diana & Cruickshank, Scott & Schwartz, Richard & Kunkel, Lori & Siegel, David. (2008). Initial Results of PX-171-003, An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study of Carfilzomib (CFZ) in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (MM). *Blood*. 112. 864-864. 10.1182/blood.V112.11.864.864.
- [50] Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142-152. doi:10.1056/NEJMoa1411321
- [51] Mateos MV, Goldschmidt H, San-Miguel J, et al. Carfilzomib in relapsed or refractory multiple myeloma patients with early or late relapse following prior therapy: A subgroup analysis of the randomized phase 3 ASPIRE and ENDEAVOR trials. *Hematol Oncol*. 2018;36(2):463-470. doi:10.1002/hon.2499
- [52] KYPROLIS®(carfilzomib) for Injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2012, South San Francisco, CA: Onyx Pharmaceuticals, Inc; 2016
- [53] 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(1):27-38. doi:10.1016/S1470-2045(15)00464-7
- [54] Lee OL, Horvath N, Lee C, et al. Bisphosphonate guidelines for treatment and prevention of myeloma bone disease. *Intern Med J*. 2017;47(8):938-951. doi:10.1111/imj.13502
- [55] Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia*. 2017;31(6):1368-1374. doi:10.1038/leu.2016.390
- [56] Van de Donk NW. Carfilzomib versus bortezomib: no longer an ENDEAVOR. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1288-1290. doi:10.1016/S1470-2045(17)30613-7
- [57] Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2017 Oct;18(10):e562]. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1327-1337. doi:10.1016/S1470-2045(17)30578-8
- [58] Dimopoulos MA, Kimball AS. Carfilzomib for relapsed or refractory multiple myeloma - Authors' reply. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):e2. doi:10.1016/S1470-2045(17)30920-8
- [59] Jakubowiak AJ. Evolution of carfilzomib dose and schedule in patients with multiple myeloma: a historical overview. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(6):781-790. doi:10.1016/j.ctrv.2014.02.005

Δηλώνω ρητά ότι το κείμενο της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας δεν αποτελεί προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον.

Η Υπογράφουσα,

Αικατερίνη Αδαμοπούλου

Διπλωματούχος Χημικός