



**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**

**Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

**Τίτλος ΜΔΕ: Κλινική ανάπτυξη μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι των ινιδίων του αμυλοειδούς στην συστηματική Αμυλοείδωση / Clinical development of anti-amyloid monoclonal antibodies in systematic Amyloidosis**

Όνομα: ΚΟΛΕΥΡΗΣ ΣΤΑΥΡΟΣ

Αρ. μητρώου: 7450492200017

Επάγγελμα/ή Ιδιότητα: Βιολόγος, ΕΚΠΑ

Επιβλέπων καθηγητής ΜΔΕ: Ευστάθιος Καστρίτης, Καθηγητής Θεραπευτικής – Παθολογίας/Ογκολογίας, Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, (ΠΓΝΑ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ)

**ΑΘΗΝΑ 2024**



**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**

**Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

**Τίτλος ΜΔΕ: Κλινική ανάπτυξη μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι των ινιδίων του αμυλοειδούς στην συστηματική Αμυλοείδωση / Clinical development of anti-amyloid monoclonal antibodies in systematic Amyloidosis**

Όνομα: ΚΟΛΕΥΡΗΣ ΣΤΑΥΡΟΣ

Αρ. μητρώου: 7450492200017

Επάγγελμα/ή Ιδιότητα: Βιολόγος, ΕΚΠΑ

**Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής**

**Επιβλέπων:** Ευστάθιος Καστρίτης, Καθηγητής Θεραπευτικής –Παθολογίας/Ογκολογίας, ΕΚΠΑ

**Μέλος 1<sup>ο</sup>:** Ιωάννης Ντάνας - Σταθόπουλος, Ιατρός, Επιστημονικός συνεργάτης Θεραπευτικής Κλινικής, ΕΚΠΑ

**Μέλος 2<sup>ο</sup>:** Μαρία Γαβριατοπούλου, Αν. Καθηγήτρια Θεραπευτικής - Ογκολογίας, ΕΚΠΑ

**ΑΘΗΝΑ 2024**

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος «Κλινικές Μελέτες :Σχεδιασμός και Εκτέλεση», της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, το οποίο έλαβε χώρα στην Θεραπευτική Κλινική του Νοσοκομείου Αλεξάνδρα, στο διάστημα Σεπτέμβριος 2022 – Μάρτιος 2024.

Μέσα από αυτόν το πρόλογο, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους ιθύνοντες αυτού του μεταπτυχιακού προγράμματος που βοήθησαν στην ομαλή διεξαγωγή του. Παράλληλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους διδάσκοντες για τις εξαιρετικά ενδιαφέρουσες παρουσιάσεις τους και τις πολύτιμες συμβουλές τους. Ιδιαίτερη αναφορά θα ήθελα να κάνω στον επιβλέποντα αυτής της εργασίας κ. Καστρίτη, ο οποίος από την πρώτη στιγμή έδειξε ενδιαφέρον για τις επιστημονικές μου ανησυχίες και ανταποκρίθηκε στο ενδιαφέρον μου για νέα γνώση. Από την πρώτη στιγμή που διατυπώθηκε το ερευνητικό ερώτημα αυτής της εργασίας και σε όλη την διάρκεια εκπόνησης της, εξασφάλισε άριστη και συνεχή επικοινωνία μαζί μου, καθοδηγώντας με και βοηθώντας με να βρίσκω απαντήσεις στα ερωτήματα μου. Οι γνώσεις που έλαβα μέσα από αυτή την συνεργασία είναι πολύτιμες, ενώ εξίσου σημαντικές ήταν οι ευγενικές συμβουλές του.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου που μου έδωσαν την δυνατότητα να πραγματοποιήσω αυτό το μεταπτυχιακό και συνέβαλαν στην παράταση της ακαδημαϊκής μου εκπαίδευσης.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Εσώφυλλο.....	σελίδα 2
Πρόλογος.....	σελίδα 3
Περιεχόμενα.....	σελίδα 4
Πίνακας συντομογραφιών.....	σελίδα 5
Περίληψη.....	σελίδα 6
1 Εισαγωγή.....	σελίδα 8
1.1 Αμυλοειδές.....	σελίδα 8
1.2 Αμυλοείδωση.....	σελίδα 11
1.3 Αμυλοείδωση ελαφρών αλυσίδων (AL Amyloidosis).....	σελίδα 14
1.4 Αμυλοείδωση σχετιζόμενη με την τρανσθυρετίνη (ATTR Amyloidosis).....	σελίδα 14
1.5 Οι θεραπευτικές επιλογές έναντι AL και ATTR Αμυλοείδωσης.....	σελίδα 15
1.6 Η αξία της συμμετοχής των οργάνων.....	σελίδα 17
1.7 Η αποδόμηση του αμυλοειδούς και ο ρόλος των μονοκλωνικών αντισωμάτων....	σελίδα 19
2 Μέθοδος.....	σελίδα 21
3 Αποτελέσματα.....	σελίδα 22
3.1 Μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του αμυλοειδούς στην AL Αμυλοείδωση.....	σελίδα 22
3.2 Μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του αμυλοειδούς στην ATTR Αμυλοείδωση...	σελίδα 34
3.3 Μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του αμυλοειδούς σε AL και ATTR Αμυλοείδωση.....	σελίδα 38
4 Συζήτηση.....	σελίδα 43
4.1 Προοπτικές εξέλιξης της θεραπευτικής της συστηματικής Αμυλοείδωσης.....	σελίδα 43
4.2 Ο ρόλος των κλινικών μελετών στην ανάπτυξη μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του αμυλοειδούς.....	σελίδα 44
5 Συμπεράσματα.....	σελίδα 52
6 Βιβλιογραφία.....	σελίδα 54

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ	ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ
6MWT	6-Minute Walk Test
ADCC	Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity
AE / SAE	Adverse Event / Serious Adverse Event
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASCT	Autologous Stem Cell Transplantation
ASH	American Society of Hematology
ATTR-CM	Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy
ATTRh	Hereditary Transthyretin Amyloidosis
ATTRwt	Wild-type Transthyretin Amyloidosis
BMdex	Bortezomib – Melphalan- Dexamethasone regimen
CDC	Complement-Dependent Cytotoxicity
CI	Confidence Interval
CR	Complete Response
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
cTnT	Cardiac troponin T
DaraCyBorD / DaraVCd	Daratumumab – Cyclophosphamide- Bortezomib – Dexamethasone regimen
dFLC	Difference in Involved and Uninvolved Free Light Chain
DPD	3,3,-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGCG	Epigallocatechin gallate
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
EHA	European Hematology Association
FAP	Familial Amyloid Polyneuropathy
FDA	Food and Drug Administration
GAGs	Glycosaminoglycans
GLS	Global Longitudinal Strain
HR	Hazard Ratio
IMiDs	Immunomodulatory Drugs
NIS	Nephritic syndrome
NT-proBNP	N-terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
PET	Positron Emission Tomography
PI	Proteasome Inhibitor
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
SoC	Standard of Care
TEAEs	Treatment Emergent Adverse Events
TTR	Transthyretin
UPS	Ubiquitin–Proteasome System
VCd	Bortezomib – Cyclophosphamide – dexamethasone regimen
VGPR	Very Good Partial Response

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Με τον όρο συστηματική Αμυλοείδωση, αποδίδουμε την νόσο που προκύπτει από την μη φυσιολογική αναδίπλωση συγκεκριμένων πρωτεϊνών, οι οποίες δημιουργούν συσσωματώματα που αποτίθενται στα επιμέρους όργανα επηρεάζοντας την φυσιολογική τους λειτουργία. Η Αμυλοείδωση ελαφράς αλυσίδας προκύπτει από την συσσώρευση των ελαφρών αλυσίδων των ανοσοσφαιρινών, ενώ η σχετιζόμενη με την τρανσθυρετίνη Αμυλοείδωση οφείλεται στην συσσώρευση τρανσθυρετίνης στα επιμέρους όργανα. Μέχρι πρότινος, η θεραπευτική των δύο παραπάνω τύπων Αμυλοείδωσης είχε εστιάσει στον περιορισμό της αμυλοειδογενούς πρωτεΐνης. Η συγκεκριμένη στόχευση έχει σαν αποτέλεσμα να περιορίζεται η κυτταρική βλάβη και να αποτρέπεται η περαιτέρω συσσώρευση αμυλοειδούς. Παρόλα αυτά, η ανάγκη απομάκρυνσης του αμυλοειδούς και της κυτταροτοξικής του δράσης από τα όργανα είναι καθοριστική για την βελτίωση της ποιότητας ζωής και επιβίωσης των ασθενών. Τα προκλινικά δεδομένα αναφέρουν ότι αυτό μπορεί να γίνει αποτελεσματικά με την χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων που στοχεύουν το αμυλοειδές. Διάφορα μόρια έχουν διερευνηθεί σε κλινικές μελέτες τόσο στο φάσμα της AL Αμυλοείδωσης όσο και της ATTR Αμυλοείδωσης αλλά και συνδυαστικά. Σκοπός της εργασίας είναι να αναδείξει τις συγκεκριμένες κλινικές μελέτες και να συζητήσει κριτικά τον σχεδιασμό τους. Τα δεδομένα είναι ενθαρρυντικά στην θεραπευτική της AL Αμυλοείδωσης αφού ήδη 3 φάσης III κλινικές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη. Όσον αφορά την θεραπευτική της ATTR Αμυλοείδωσης, αυτή δεν έχει μέχρι στιγμής την ίδια εξέλιξη, με 2 φάσης I μελέτες να δημοσιεύουν πρόσφατα ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Τέλος, καθοριστικό ρόλο για την επάρκεια των αποτελεσμάτων τους έχει διαδραματίσει ο σχεδιασμός των παραπάνω κλινικών μελετών. Η επιλογή των καταληκτικών σημείων και δευτερευόντως του πληθυσμού-στόχου, είχαν σαν αποτελέσματα να αποτύχουν κρίσιμες κλινικές μελέτες.

## ABSTRACT

The term of systematic Amyloidosis stands for the disease that arises from the misfolding of specific proteins that aggregate and deposit on target organs, affecting their normal function. Light-chain Amyloidosis arises after the accumulation of immunoglobulin's light chains, while transthyretin related Amyloidosis arises after the accumulation of transthyretin on the target organs. Until recently, the treatment of these two types of amyloidosis aimed to eliminate the amyloidogenic protein thus limiting cell damage and preventing further amyloid accumulation. Nevertheless, the need for amyloid removal and its cell toxic action from organs is vital to improve patient's quality of life and survival. Pre-clinical data suggest that this could be done effectively by using monoclonal antibodies that target the amyloid fibrils. Several molecules have been tested through clinical trials not only for AL Amyloidosis but also for ATTR Amyloidosis. The aim of this thesis is to describe these clinical trials and critically discuss their design. Data from the field of AL Amyloidosis are encouraging since there are already 3 phase III clinical trials ongoing. As far as ATTR Amyloidosis is concerned, the progression is not the same, with 2 phase I clinical trials publishing encouraging data recently. Lastly, the design of these trials is crucial in order to demonstrate efficacy results. Limitations in the design of the studies, mostly on the primary outcome measures and secondarily on the target population, have contributed to the failure of some of these trials.

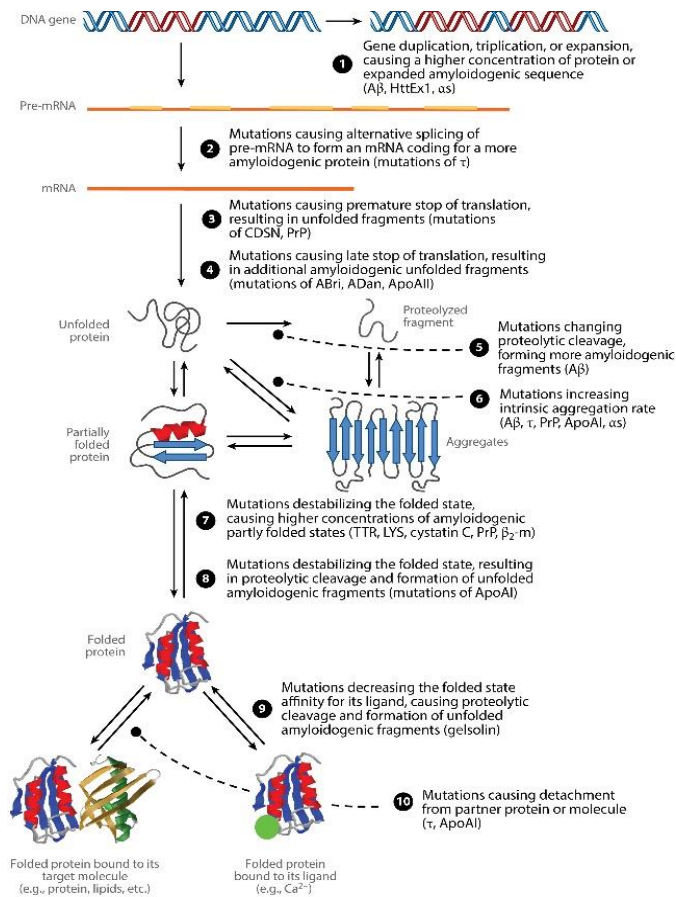
# 1 Εισαγωγή

## 1.1 Αμυλοειδές

Η Αμυλοείδωση αποτελεί μια σπάνια και ετερογενή ομάδα διαταραχών που χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση μη φυσιολογικά αναδίπλωμένων πρωτεϊνών στους ιστούς. Οι εναποθέσεις αμυλοειδούς σχηματίζονται από σφαιρικές διαλυτές πρωτεΐνες οι οποίες υπόκεινται σε εσφαλμένη αναδίπλωση και συσσωρεύονται σε αδιάλυτα ινίδια τα οποία προκαλούν εκτεταμένες βλάβες σε ιστούς και όργανα. Τα ινίδια του αμυλοειδούς, γίνονται ορατά μέσω ηλεκτρονικής μικροσκοπίας και εμφανίζονται άκαμπτα, χωρίς διακλαδώσεις και συνήθως έχουν διάμετρο 8-12 nm (Merlini and Bellotti, 2003).

Ο σχηματισμός των ινιδίων σχετίζεται με την αναδίπλωση των πρωτεϊνών που οδηγεί σε μια δομική αλλαγή της β- πτυχωτής επιφάνειας, της οποίας συνέπεια είναι η πρωτεΐνη να γίνεται υδρόφοβη, αδιάλυτη και μη λειτουργική. Παράλληλα, ως αποτέλεσμα της μη φυσιολογικής αυτής αναδίπλωσης, η πρωτεΐνη γίνεται πιο ανθεκτική απέναντι στους αποδομητικούς παράγοντες. Ο σχηματισμός του αμυλοειδούς περιλαμβάνει συνδυασμό διαφορετικών παραγόντων όπως: διαρκή αύξηση της συγκέντρωσης των πρωτεϊνών με επίκτητη ή κληρονομική μετάλλαξη, είτε πρωτεΐνες «άγριου τύπου» (δεν φέρουν μεταλλάξεις στο αντίστοιχο γονίδιο) με την τάση για μη φυσιολογική αναδίπλωση, είτε τροποποίηση μιας πρόδρομου πρωτεΐνης σε παράγοντα σύνθεσης αμυλοειδούς μέσω της πρωτεολυτικής οδού (Εικόνα 1.1)(Chiti and Dobson, 2017; Misra et al., 2019; Nuvolone and Merlini, 2017).

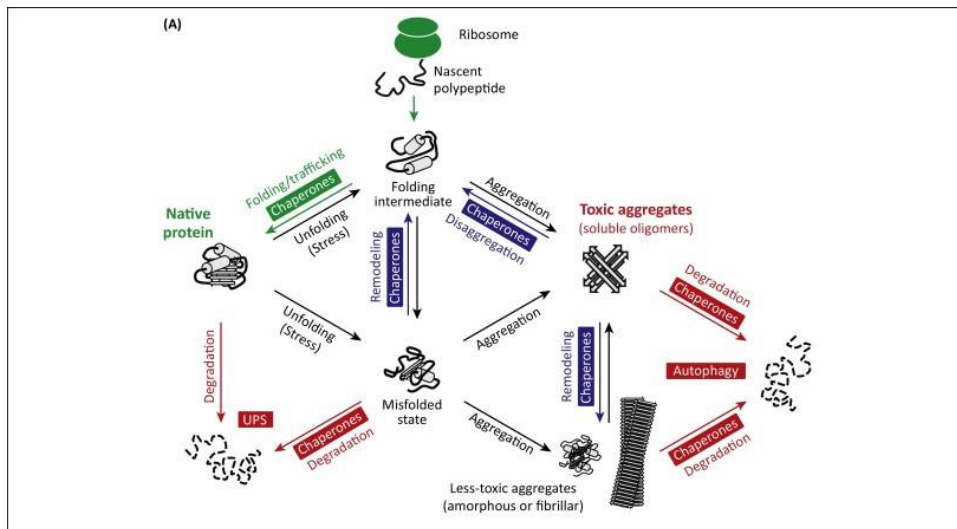




Chiti F, Dobson CM. 2017. Annu. Rev. Biochem. 86:27–68

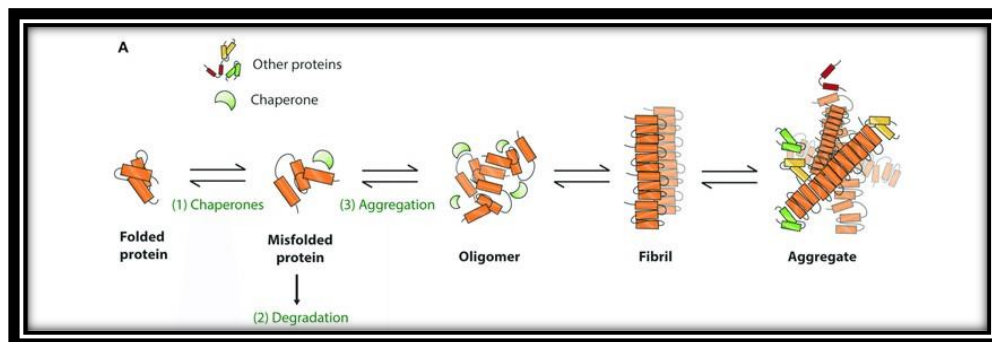
**Εικόνα 1.1** Ο ρόλος των μεταλλάξεων του γενετικού υλικού στο σχηματισμό αμυλοειδούς (Chiti & Dobson, 2017).

Τα κύτταρα διαθέτουν ένα εκτεταμένο δίκτυο ελέγχου ώστε να εξασφαλίσει την ακεραιότητα του γονιδιώματος και να διατηρήσει την πρωτεόσταση. Πρωταγωνιστικό ρόλο στο σύστημα πρωτεόστασης του κυττάρου διαδραματίζουν οι σαπερονίνες (chaperones) οι οποίες χαρακτηρίζονται ως πρωτεΐνες μοριακοί συνοδοί. Αυτές έχουν την δυνατότητα να δρουν τόσο εντός του κυττάρου όσο και εξωκυτταρικά και εξυπηρετούν την σωστή αναδίπλωση των πρωτεϊνών. Παράλληλα, το σύστημα ουβικουτίνης-πρωτεασώματος (UPS) αναγνωρίζει τις μη φυσιολογικά αναδιπλωμένες πρωτεΐνες τις οποίες οδηγεί σε καταστροφή (Eickbush et al., 2014).



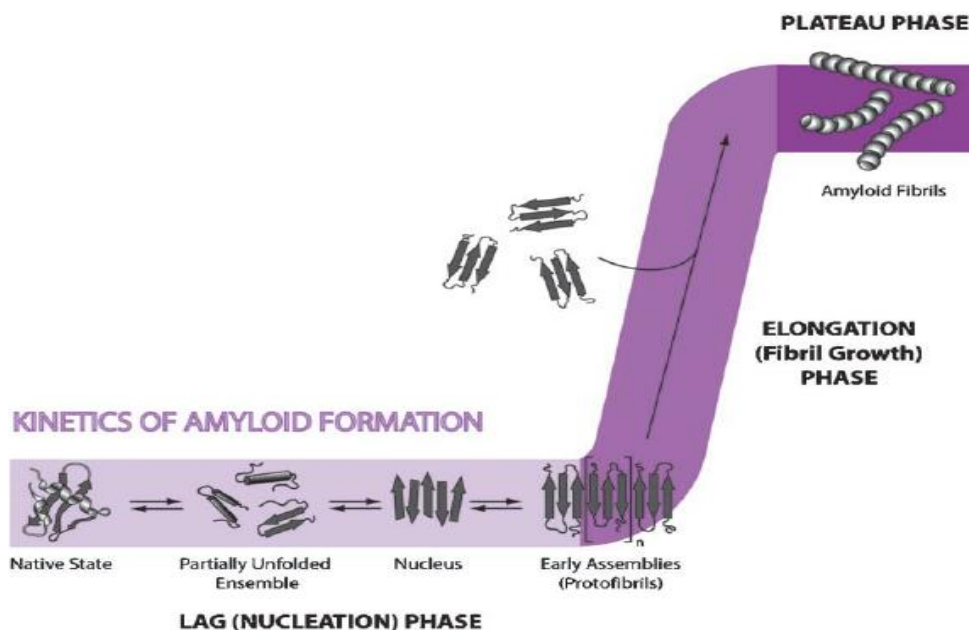
**Εικόνα 1.2** Ο πολυσύνθετος ρόλος των χαπερονινών (Hipp et al., 2014).

Η μείωση της απόδοσης του δικτύου της πρωτεόστασης, η οποία μπορεί να προέλθει και λόγω γήρανσης, έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία φυσιολογικής αναδίπλωσης των νεοσυντιθέμενων πρωτεϊνών. Παράλληλα, σε συνθήκες κυτταρικού στρες, πρωτεΐνες σε φυσιολογική λειτουργική δομή μπορούν να αποδομηθούν. Η σταθεροποίηση αυτών των αμυλοειδογόνων ενδιάμεσων και η σταδιακή συσσώρευση τους οδηγεί σε σχηματισμό τα ινίδια αμυλοειδούς τα οποία συγκροτούν σταδιακά μεγαλύτερες δομές, το αμυλοειδές (Εικόνα 1.3).



**Εικόνα 1.3** Η συσσώρευση αναδιπλωμένων πρωτεϊνών σε ινίδια αμυλοειδούς (Stroo et al., 2017).

Οι παραπάνω διαδικασίες διακρίνονται χρονικά σε τρεις φάσεις. Η πρώτη αφορά όλες τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ πρωτεϊνών για τον σχηματισμό του μονομερούς (φάση πυρήνα). Στην δεύτερη (φάση επιμήκυνσης), δομικές αλλαγές στο μονομερές επιτρέπουν την συσσώρευση και άλλων συγκροτώντας ολιγομερή τα οποία σταδιακά θα σχηματίσουν στην τρίτη και τελευταία φάση (φάση πλατό) τα ινίδια αμυλοειδούς (Εικόνα 1.4) (Wilson et al., 2008).



**Εικόνα 1.4** Η κινητική του σχηματισμού αμυλοειδούς (Wilson et al., 2008).

Στις παραπάνω διαδικασίες συγκρότησης των ινιδίων σε αμυλοειδές συμμετέχουν ποικίλα μόρια με διαφορετικούς τρόπους. Η γλυκοπρωτεΐνη AP (amyloid P component), προέρχεται από την ανθρώπινη γλυκοπρωτεΐνη AP (human serum amyloid P component) και προσδίδει ανθεκτικότητα στο αμυλοειδές έναντι της αποδόμησης (Pepys et al., 1994).

Επίσης καθοριστικό ρόλο στο σχηματισμό αμυλοειδούς διαδραματίζουν οι γλυκοζαμινογλυκάνες (GAGs). Είναι μόρια που συνδέονται με τα πολυπεπίδια του αμυλοειδούς και ευνοούν τη συσσώρευση και σταθεροποίηση μονομερών και ολιγομερών λειτουργώντας σαν δομικό πρότυπο για τα ινίδια αμυλοειδούς (Iannuzzi et al., 2015).

Τέλος, η απολιποπρωτεΐνη E, μια πρωτεΐνη που συμμετέχει στα μονοπάτια μεταβολισμού των λιπών στον άνθρωπο, έχει συνδεθεί με τον σχηματισμό των ινιδίων αμυλοειδούς (Holtzman et al., 2000).

## 1.2 Αμυλοείδωση

Η Αμυλοείδωση προκαλείται από την συσσώρευση σε όργανα και ιστούς εναποθέσεων αμυλοειδούς. Τουλάχιστον 42 διαφορετικές πρωτεΐνες έχουν ταυτοποιηθεί ως πρόδρομοι του αμυλοειδούς, οι οποίες εμφανίζουν μεταξύ τους διαφορετική δομή και λειτουργία (Picken, 2020). Οι πρωτεΐνες αυτές μπορούν να είναι προϊόν κάποιας σωματικής μετάλλαξης ή να έχουν κληρονομικό υπόβαθρο. Παρά την μεγάλη ποικιλία και ετερογένεια των πρωτεϊνών που τα συνθέτουν, τα μεγάλα και μη διακλαδιζόμενα ινίδια αμυλοειδούς που σχηματίζονται είναι σε μεγάλο βαθμό παρόμοια μεταξύ τους και δύσκολο να διακριθούν (Gertz et al., 2005).

Η διάγνωση της Αμυλοείδωσης έχει εστιάσει στην ταυτοποίηση των εναποθέσεων ινιδίων αμυλοειδούς σε παθολογικά δείγματα ιστών χρησιμοποιώντας χρώση με χρωστικές όπως το ερυθρό του Κονγκό (Congo red), θειοφλαβίνη T και το Alcian Blue. Κάτω από πολωμένο φως, τα ινίδια αμυλοειδούς υπό χρώση ερυθρού του Κονγκό, παρουσιάζουν μια συγκεκριμένη πράσινη διχρωμία των μήλων (Gertz et al., 2005).

Η Αμυλοείδωση μπορεί να εκδηλωθεί τόσο σε ένα όργανο όσο και σε πολλαπλά όργανα ταυτοχρόνως. Για το λόγο αυτό, η νόσος διακρίνεται σε εντοπισμένη σε συγκεκριμένο όργανο και συστηματική (Guan et al., 2012). Οι επιμέρους τύποι Αμυλοείδωσης ταξινομούνται με βάση την πρόδρομο πρωτεΐνη, η οποία έχει ως αποτέλεσμα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της νόσου και προϋποθέτει διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις (Falk, 2005, 2011). Με αντίστοιχο τρόπο, ανάλογα με τον τύπο της πρόδρομης πρωτεΐνης είναι δυνατόν να διαφοροποιείται και η πρόγνωση του ασθενούς (S. K. Kumar et al., 2011).

Με βάση της οδηγίες της Επιτροπής Ορολογίας της Διεθνούς Εταιρείας της Αμυλοείδωσης (The Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis), το γράμμα "Α" χρησιμοποιείται για τον όρο αμυλοειδές στην αρχή και ακολουθείται από την συντομογραφία της πρωτεΐνης πρόδρομου (Sipe et al., 2010).

**Πίνακας 1.** Ταξινόμηση των επιμέρους τύπων Αμυλοείδωσης (Buxbaum et al., 2022)

Fibril protein	Precursor protein	Systemic and/or localised	Acquired or hereditary	Target organs
AL	Immunoglobulin light chain	S, L	A, H	All organs, usually except CNS
AH	Immunoglobulin heavy chain	S, L	A	All organs except CNS
AA	(Apo) Serum amyloid A	S	A, H	All organs except CNS
ATTR	Transthyretin, wild type	S	A	Heart mainly in males, lung, ligaments, tenosynovium
	Transthyretin, variants	S	H	PNS, ANS, heart, eye, kidneys, leptomeninges
Aβ2M	β2-microglobulin, wild type	S	A	Musculoskeletal system
	β2-microglobulin, variants	S	H	ANS, tongue, heart
AApoAI	Apolipoprotein A I, variants	S	H	Heart, liver, kidney, PNS, testis, larynx (C-terminal variants), skin (C-terminal variants)
AApoAII	Apolipoprotein A II, variants	S	H	Kidney
AApoAIV	Apolipoprotein A IV, wild type	S	A	Kidney medulla and systemic
AApoCII	Apolipoprotein C II, variants	S	H	Kidney
AApoCIII	Apolipoprotein C III, variants	S	H	Kidney
AGel	Gelsolin, variants	S	H	Kidney, PNS, cornea
ALys	Lysozyme, variants	S	H	Kidney
ALECT2	Leukocyte chemotactic factor-2	S	A	Kidney, primarily
AFib	Fibrinogen α, variants	S	H	Kidney, primarily
ACys	Cystatin C, variants	S	H	PNS, skin
ABri	ABriPP, variants	S	H	CNS
ADan <sup>h</sup>	ADanPP, variants	L	H	CNS
Aβ	Aβ protein precursor, wild type	L	A	CNS
	Aβ protein precursor, variant	L	H	CNS
AaSyn	α-Synuclein	L	A	CNS

ATau	Tau	L	A	CNS
APrP	Prion protein, wild type	L	A	CJD, fatal insomnia
	Prion protein variants	L	H	CJD, GSS syndrome, fatal insomnia
	Prion protein variant	S	H	PNS
ATMEM106B	Transmembrane 106B (TMEM106B)	L	A	Frontotemporal lobar degeneration diseases
ACal	(Pro)calcitonin	L	A	C-cell thyroid tumours
		S	A	Kidney
AIAPP	Islet amyloid polypeptide	L	A	Islets of Langerhans, insulinomas
AANP	Atrial natriuretic peptide	L	A	Cardiac atria
APro	Prolactin	L	A	Pituitary prolactinomas, ageing pituitary
ASom	(Pro)somatostatin	L	A	Somatostatinomas
AGluc	Glucagon	L	A	Glucagonomas
APTH	Parathyroid hormone	L	A	Parathyroid tumours, Ageing parathyroid glands
AIns	Insulin	L	A	Iatrogenic, local injection
AEnf	Enfurvitide	L	A	Iatrogenic, local injection
AGLP1	Glucagon-like peptide 1 analog	L	I	Iatrogenic, local injection
AIL1RAP	Interleukin-1 receptor antagonist protein	L		Iatrogenic, local injection
ASPC <sub>d</sub>	Lung surfactant protein	L	A	Lung
ACor	Corneodesmosin	L	A	Cornified epithelia, hair follicles
AMed	Lactadherin (MFG-E8)	L	A	Ageing aorta, media, elastic arteries
AKer	Kerato-epithelin	L	A	Cornea, hereditary
ALac	Lactoferrin	L	A	Cornea
AOAAP	Odontogenic ameloblast-associated protein	L	A	Odontogenic tumours
ASem1	Semenogelin 1	L	A	Vesicula seminalis
ACatKe	Cathepsin K	L	A	Tumour associated
AEFEMP1 <sub>e</sub>	EGF-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1 (EFEMP1)	L	A	

Παρά την μεγάλη βιοχημική και αιτιολογική ετερογένεια των πρωτεϊνών, οι κλινικές εκδηλώσεις της Αμυλοείδωσης είναι επικαλυπτόμενες και εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τα όργανα που έχουν τεθεί υπό της νόσου. Αυτά συνήθως είναι η καρδιά και ο νεφρός, ακολουθούμενα από το περιφερικό νευρικό σύστημα, το ήπαρ, το γαστρεντερικό σύστημα και τους μαλακούς ιστούς. Οι νεφρικές εκδηλώσεις κυριαρχούν σε αρκετές μορφές συστηματικής Αμυλοείδωσης με επικρατούσα και τις περισσότερες φορές αποκλειστική εκδήλωση την εναπόθεση αμυλοειδούς στο ίδιο το όργανο (Nuvolone & Merlini, 2016).

### **1.3 Αμυλοείδωση ελαφρών αλυσίδων (AL Amyloidosis)**

Η Αμυλοείδωση των ελαφρών αλυσίδων των ανοσοσφαιρινών είναι ο πιο διαδεδομένος τύπος Αμυλοείδωσης στην Δύση, με ετήσια επίπτωση περίπου 10 νέες διαγνώσεις ανά 1 εκατομμύριο ανθρώπους (Kyle et al., 1992). Η νόσος οφείλεται σε έναν μικρό πολλαπλασιαζόμενο κλώνο των πλασματοκυττάρων του μυελού των οστών που εκκρίνει μια ασταθή ελαφρά αλυσίδα ανοσοσφαιρίνης (Merlini & Stone, 2006). Είναι επίσης δυνατόν, αν και συναντάται αρκετά σπανιότερα, στο σχηματισμό του αμυλοειδούς να εμπλέκονται και οι βαριές αλυσίδες των ανοσοσφαιρινών είτε μόνες τους είτε σε συνδυασμό με τις ελαφριές αλυσίδες (Nasr et al., 2013).

Αν και έχει αποδειχθεί ότι η συστηματική Αμυλοείδωση ελαφρών αλυσίδων μπορεί να επηρεάσει κάθε όργανο εκτός του εγκεφάλου, η προσβολή της καρδιάς και των νεφρών συναντώνται στο 70% των ασθενών. Άλλα όργανα που προσβάλλονται σε σημαντικά ποσοστά μεταξύ των ασθενών είναι το ήπαρ (22%), περιφερικό νευρικό σύστημα (15%) και μαλακοί ιστοί (15%). Παρά το γεγονός ότι η μακρογλωσσία και τα “μάτια δίκην ρακούν” είναι καταλυτικά στην διάγνωση της Αμυλοείδωσης, συναντώνται σε ποσοστό μικρότερο από το 15% των ασθενών (Palladini et al., 2015).

Η μέση ηλικία στην διάγνωση είναι τα 63 έτη ενώ σχεδόν το 90% των ασθενών είναι 50 ετών και άνω (Muchtar et al., 2019). Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κούραση, ανορεξία και απώλεια βάρους αλλά μπορούν να σχετίζονται και με τα υπό την νόσο όργανα και να διαφοροποιούνται ανάμεσα σε καρδιακή ανεπάρκεια, ορθοστατική υπόταση, περιφερική νευροπάθεια, δυσφαγία, μακρογλωσσία και εκχυμώσεις (Muchtar, Dispenzieri, Magen, et al., 2021). Το γεγονός ότι η νόσος εκδηλώνεται με πολλά μη ειδικά συμπτώματα έχει αξιολογηθεί ότι καθυστερεί την διάγνωση της νόσου πάνω από 1 χρόνο (Lousada et al., 2015).

### **1.4 Αμυλοείδωση σχετιζόμενη με την τρανσθυρετίνη (ATTR Amyloidosis)**

Η TTR είναι μια ομοτετραμερής πρωτεΐνη του ορού που είναι υπεύθυνη για την μεταφορά της θυροξίνης και του συμπλέγματος ρετινόλης- βιταμίνης A (Gertz et al., 2015). Η τρανσθυρετίνη αποτελεί μια ενδογενώς αμυλοειδογενή πρωτεΐνη. Είναι σύνθετες, άγριου τύπου τρανσθυρετίνη να σχηματίζει εναποθέσεις αμυλοειδούς στην καρδιά των ανδρών μετά τα 60 έτη, στο πλαίσιο της ονομαζόμενης άγριου τύπου σχετιζόμενης με την τρανσθυρετίνη καρδιομυοπάθεια (ATTRwt) (Rapezzi et al., 2009).

Στην ATTRwt, η μέση ηλικία για την διάγνωση είναι τα 75 έτη και το 90% των διαγνωσθέντων ασθενών είναι άντρες (Grogan et al., 2016). Περίπου το 70% των ασθενών πάσχει από καρδιακή ανεπάρκεια ενώ το 62% από κολπική μαρμαρυγή (Rapezzi et al., 2009). Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα και στένωση οσφυϊκών σπονδύλων (Maurer et al., 2019).

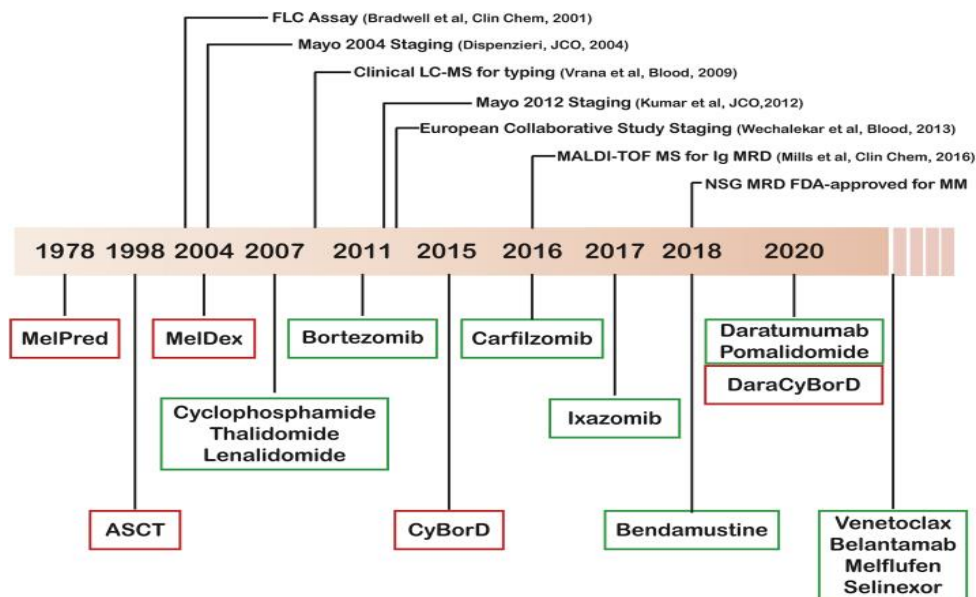
Παράλληλα, αμυλοειδές σχετιζόμενο με την τρανσθυρετίνη σχηματίζεται και μέσω μεταλλάξεων. Μεταλλαγές του γονιδίου *TTR* οδηγούν στην αποσταθεροποίηση του τετραμερούς τρανσθυρετίνης. Αυτό έχει ως επακόλουθο τα μονομερή να αναδιπλώνονται λανθασμένα και να συγκροτούν ινίδια αμυλοειδούς. Αυτός ο τύπος Αμυλοείδωσης ονομάζεται κληρονομούμενη σχετιζόμενη με την τρανσθυρετίνη Αμυλοείδωση (ATTRh/ATTRm) και έχει συσχετισθεί με πάνω από 110 μεταλλάξεις στο γονίδιο *TTR* με επικρατέστερη την VAL30-MET, η οποία εντοπίζεται στο 50% των περιστατικών (Nuvolone & Merlini, 2016). Αυτής της μορφής η νόσος επηρεάζει κυρίως το περιφερικό/αυτόνομο νευρικό σύστημα και την καρδιά και η κυριότερη εκδήλωση της αφορά την οικογενή αμυλοειδική πολυνευροπάθεια (FAP) (Planté-Bordeneuve & Said, 2011).

Συγκεκριμένες μεταλλάξεις σχετίζονται με συμμετοχή των νεφρών στην νόσο, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα πρωτεϊνουρία, χαμηλά επίπεδα ερυθροποιητίνης και αναιμία σε συνδυασμό με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (Lobato & Rocha, 2012). Κατά την κληρονομούμενη σχετιζόμενη με την τρανσθυρετίνη Αμυλοείδωση, πέρα από αμυλοειδές προϊόν μετάλλαξης του γονιδίου *TTR*, είναι δυνατόν να εντοπίζεται και αμυλοειδές προερχόμενο από άγριου τύπου τρανσθυρετίνη (Nuvolone & Merlini, 2016).

Για την ATTRh, η μέση ηλικία στην διάγνωση είναι τα 39 έτη (Coelho et al., 2013). Το 80% των ασθενών εκδηλώνει αισθητική περιφερική νευροπάθεια ενώ το 40% των ασθενών εμφανίζουν καρδιακά συμπτώματα (Maurer et al., 2016).

### **1.5 Οι θεραπευτικές επιλογές έναντι AL και ATTR Αμυλοείδωσης**

Ιστορικά, για τους ασθενείς που πάσχουν από AL Αμυλοείδωση χρησιμοποιούνται θεραπείες που προϋπάρχουν στην θεραπευτική του Πολλαπλόν Μυελώματος και εστιάζουν σε χρήση «εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων» φαρμάκων έναντι του πλασματοκυτταρικού κλώνου (Bianchi et al., 2021) (Εικόνα 1.5). Αρχικά χρησιμοποιούταν μελφαλάνη από του στόματος μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 90' όπου ο συνδυασμός υψηλής δόσης μελφαλάνης και αυτόλογης μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων κυριάρχησε (Bianchi et al., 2021). Προς το τέλος της δεκαετίας του 00', κατηγορίες φαρμάκων όπως οι ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες (IMiDs) και αναστολείς πρωτεασώματος (PI) άρχισαν να αξιολογούνται στο πλαίσιο κλινικών μελετών (Bianchi et al., 2021). Τα τελευταία χρόνια πολλοί διαφορετικοί παράγοντες ανοσοθεραπείας εξετάζονται υπό το πρίσμα κλινικών μελετών.



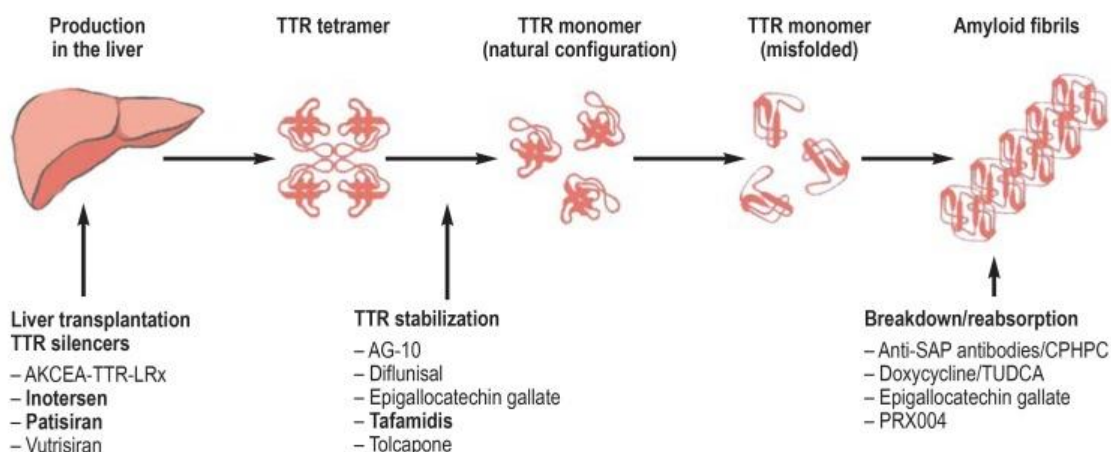
**Εικόνα 1.5** Η θεραπευτική της AL Αμυλοείδωσης σε βάθος χρόνου (Bianchi et al., 2021).

Τον Ιανουάριο του 2020, ο Οργανισμός Ελέγχου Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA) έδωσε έγκριση στο σχήμα Δαρατουμουμάμπης- Κυκλοφωσφαμίδης- Βορτεζομίμπης- Δεξαμεθαζόνη (Dara-VCd) για την θεραπεία των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με AL Αμυλοείδωση, εξαιρώντας τους ασθενείς σταδίου 3B και άνω, βασισμένος στα αποτελέσματα της μελέτης Andromeda (NCT03201965), μια τυχαίοποιημένη, ανοιχτού τύπου, παρεμβατική μελέτη σε 388 νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με AL Αμυλοείδωση. Στην κλινική μελέτη “Andromeda”, έγινε σύγκριση ανάμεσα στο σχήμα μάρτυρα Βορτεζομίμπη- Κυκλοφωσφαμίδη- Δεξαμεθαζόνη (VCd) και το σχήμα Δαρατουμουμάμπη- Κυκλοφωσφαμίδη- Βορτεζομίμπη- Δεξαμεθαζόνη (Dara-VCd). Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική βελτίωση στο ποσοστό των ασθενών που επιτύγχαναν ολική ανταπόκριση χωρίς να προκύψουν σημαντικές ανησυχίες για την ασφάλεια του συγκεκριμένου σχήματος (Kastritis, Palladini, et al., 2021). Μετά από μέση παρακολούθηση 20,3 μηνών, το ποσοστό των ασθενών με ολική ανταπόκριση (CR) ήταν 59% στην ομάδα που λάμβανε Δαρατουμουμάμπη ενώ στην ομάδα ελέγχου το ίδιο ποσοστό ανερχόταν στο 19% (Kastritis, Sanchorawala, et al., 2021). Παράλληλα, το 79% των ασθενών που λαμβάνουν Δαρατουμουμάμπη είχαν τουλάχιστον Πολύ Καλή Μερική Ανταπόκριση (VGPR) στην νόσο έναντι του 50% των ασθενών για την ομάδα ελέγχου-μάρτυρα (Kastritis, Sanchorawala, et al., 2021). Πέρα από την χρήση του συγκεκριμένου σχήματος, στην θεραπευτική της AL Αμυλοείδωσης χρησιμοποιούνται επιπλέον εναλλακτικές επιλογές όπως το σχήμα Βορτεζομίμπη- Κυκλοφωσφαμίδη- Δεξαμεθαζόνη (VCd), Βορτεζομίμπη- Μελφαλάνη- Δεξαμεθαζόνη (BMdex) και Βορτεζομίμπη- Δεξαμεθαζόνη (Theodorakakou et al., 2022). Τέλος, ως θεραπείες διάσωσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν θεραπείες που έχουν ως βάση ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες (IMiDs) όπως η λεναλιδομίδη και η πομαλιδομίδη, καθώς έχει φανεί να ξεπερνούν την αντίσταση στους αλκυλιούντες παράγοντες και τους αναστολείς πρωτεασώματος (Theodorakakou et al., 2022).



Όσον αφορά την θεραπευτική της ATTR Αμυλοείδωσης, η στόχευση αφορά το ήπαρ, αφού εκεί παράγεται η τρανσθυρετίνη του ορού που είναι το πρόδρομο μόριο της νόσου. Η μεταμόσχευση του ήπατος χρησιμοποιείται σαν θεραπεία για την ATTRh (Nuvolone & Merlini, 2016). Μετά την μεταμόσχευση ήπατος, η αμυλοειδογένεση μπορεί να συνεχιστεί μέσω της συνεχιζόμενης εναπόθεσης άγριου τύπου TTR σε όργανα με ήδη υπάρχουσες εναποθέσεις αμυλοειδούς (Lierpnieks & Benson, 2007). Σε αυτή την περίπτωση, εναλλακτική θεραπευτική μέθοδο αποτελεί η συνδυαζόμενη μεταμόσχευση ήπατος- καρδιάς είτε ήπατος-νεφρού (Nuvolone & Merlini, 2016).

Πέρα από τις χειρουργικές παρεμβάσεις, οι θεραπευτικές επιλογές για την ATTR Αμυλοείδωση, εστιάζονται γύρω από την γονιδιακή σίγαση της TTR και την σταθεροποίηση των αμυλοειδογενών ενδιάμεσων μονομερών προτού συγκροτήσουν αδιάλυτα και μη σωστά αναδιπλωμένα ετερομερή (Εικόνα 1.6). Στην πρώτη περίπτωση, έχουν αναπτυχθεί μόρια όπως η ινοτερσένη (Inotersen) και η πατισιράνη (Patisiran) τα οποία είναι εγκεκριμένα για τους ασθενείς με ATTRh που εμφανίζουν πολυνευροπάθεια επιπέδου 1 ή 2, μετά από τα θετικά αποτελέσματα των κλινικών μελετών “NEURO-TTR” (NCT01737398) και “APOLLO” (NCT01969348) αντίστοιχα (Adams et al., 2018; Benson et al., 2018). Ένα τρίτο μόριο, με παρόμοιο μηχανισμό δράσης είναι η βουτρισιράνη (Vutrisiran), η οποία αδειοδοτήθηκε για τους ασθενείς με ATTRh που εμφανίζουν πολυνευροπάθεια επιπέδου 1 ή 2, μετά τα θετικά αποτελέσματα της κλινικής μελέτης “HELIOS-A” (NCT03759379) (Adams et al., 2023). Στην δεύτερη περίπτωση, η ταφαμίδη (Tafamidis) έχει αδειοδοτηθεί από τον FDA για την θεραπεία της σχετιζόμενης με την τρανσθυρετίνη μυοκαρδιοπάθειας (ATTR-CM). Προηγήθηκε η κλινική μελέτη “ATTR-ACT” (NCT01994889) όπου η ομάδα που λάμβανε ταφαμίδη εμφάνισε λιγότερους θανάτους ανεξαρτήτου αιτίας (29,5%) έναντι του placebo (42,9%), το οποίο ήταν και το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης (Maurer et al., 2018).



**Εικόνα 1.6** Τα επιμέρους στάδια θεραπευτικής της ATTR Αμυλοείδωσης (Ihne et al., 2020).

## 1.6 Η αξία της συμμετοχής των οργάνων

Στην μέχρι τώρα παρουσίαση των θεραπευτικών επιλογών έναντι AL και ATTR Αμυλοείδωσης απουσιάζουν φάρμακα που στοχεύουν στα ήδη σχηματισμένα πολυμερή του

αμυλοειδούς. Αυτό συμβαίνει διότι μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν φαρμακευτικά μόρια που να έχουν την έγκριση του FDA, για την θεραπευτική είτε της AL είτε της ATTR Αμυλοείδωσης, τα οποία στοχεύουν ενάντια στις εναποθέσεις του αμυλοειδούς στα επιμέρους όργανα.

Ο ακριβής χαρακτηρισμός του βαθμού και της σοβαρότητας της συμμετοχής των οργάνων είναι καθοριστικής σημασίας για την επιλογή θεραπευτικής προσέγγισης (Palladini & Merlini, 2016). Επιμέρους βιοδείκτες χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση του βαθμού συμμετοχής του κάθε οργάνου στην συστηματική νόσο. Για την αξιολόγηση της οργανικής βλάβης της καρδιάς χρησιμοποιούνται καρδιακοί βιοδείκτες υψηλής ευαισθησίας όπως το NT-proBNP και οι καρδιακές τροπονίνες (Dispenzieri et al., 2003; Palladini et al., 2003). Οι μετρήσεις των τιμών τους παίζουν σημαντικό ρόλο, καθώς παρέχουν κλινική εικόνα της καρδιακής ανεπάρκειας των ασθενών και ταυτοποιούν αυτούς που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο (Kastritis & Dimopoulos, 2017). Με βάση τις τιμές των παραπάνω καρδιακών βιοδεικτών, έχει θεσπιστεί το σύστημα σταδιοποίησης κατά Mayo του 2004, το οποίο τροποποιήθηκε το 2012 (Dispenzieri et al., 2004; S. Kumar et al., 2012) (Πίνακας 2).

**Πίνακας 2.** Εκτίμηση του κινδύνου σε ασθενείς με AL Αμυλοείδωση βασιζόμενη στο σύστημα σταδιοποίησης κατά Mayo (NTproBNP και cTnT) (Αναπροσαρμογή από πίνακα Dispenzieri, Gertz, et al., 2004) και το αναθεωρημένο σύστημα (NTproBNP, cTnT και dFLC) (Αναπροσαρμογή πίνακα από Kumar et al, 2012).

	ΣΤΑΔΙΟ	ΠΟΣΟΣΤΟ AL ΑΣΘΕΝΩΝ	ΜΕΣΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ (ΜΗΝΕΣ)
<b>ΚΑΛΟ-ΧΑΜΗΛΟ ΡΙΣΚΟ</b>	Μayo στάδιο I Τροποποιημένο Mayo στάδιο I	15-20%	26-94
<b>ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΡΙΣΚΟ</b>	Μayo στάδιο II Τροποποιημένο Mayo στάδιο II ή μερικό III	25-30%	12-40
<b>ΥΨΗΛΟ ΡΙΣΚΟ</b>	Μayo στάδιο III Τροποποιημένο Mayo στάδιο III, μερικό IV και λίγο II	25-30%	9-26
<b>ΠΟΛΥ ΥΨΗΛΟ ΡΙΣΚΟ</b>	Μayo στάδιο III με NTproBNP >8500pg/ml Τροποποιημένο Mayo στάδιο IV και μερικό III	10-15%	3-6
	Mayo στάδιο I: NTproBNP <332 pg/mL, cTnT <0,035 ng/mL Mayo στάδιο II: NTproBNP > ή ίσο με 332 pg/ml, cTnT > ή ίσο με 0,035 ng/mL Mayo στάδιο III: NTproBNP > ή ίσο με 332 pg/mL, cTnT > ή ίσο με 0,035ng/mL Τροποποιημένο Mayo στάδιο: Δίνεται 1 πόντος για καθένα από τα παρακάτω: cTnT > ή ίσο με 0,025 ng/mL, NT-proBNP > ή ίσο με 1800 pg/mL και dFLC > ή ίσο με 180 mg/L. Αυτά τα αποτελέσματα αφορούν τα 4 στάδια (I,II,III,IV) με βαθμολογία 0, 1, 2 και 3 αντίστοιχα		

NT-proBNP, Αμινοτελικό άκρο του προπεπτιδίου του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου· CTnT; καρδιακή τροπονίνη T

Η νεφρική συμμετοχή γίνεται αντιληπτή μέσω της νεφρικής ανεπάρκειας και της πρωτεϊνουρίας που αξιολογούνται από τον εκτιμώμενο ρυθμό της σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate, eGFR) (Palladini et al., 2014). Παράλληλα, ένας άλλος βιοδείκτης που εμφανίζει προγνωστική αξία για την νεφρική δυσλειτουργία είναι ο αυξητικός παράγοντας

διαφοροποίησης 15 (growth differentiation factor 15, GDF-15) (Kastritis et al., 2018). Η συμμετοχή του ήπατος γίνεται αντιληπτή μέσω των υψηλών συγκεντρώσεων αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό και της ηπατομεγαλίας (Wang et al., 2012).

Οι προαναφερθέντες δείκτες, εκτός από την σταδιοποίηση της νόσου, διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο τόσο στην αξιολόγηση της οργανικής ανταπόκρισης. Καρδιακή ανταπόκριση ορίζεται η τουλάχιστον κατά 30% μείωση του NT-proBNP έχοντας ως τιμή αναφοράς τα  $\geq 650$  ng/L, με το όριο τουλάχιστον 300 ng/L και σχετίζεται άμεσα με την βελτίωση της επιβίωσης (Palladini et al., 2012). Επιπλέον, τα κριτήρια της νεφρικής ανταπόκρισης περιλαμβάνουν τη μείωση της πρωτεϊνουρίας κατά  $\geq 50\%$  χωρίς αύξηση της κρεατινίνης ορού (Gertz et al., 2005). Τέλος, όσον αφορά την ηπατική ανταπόκριση, εκτιμάται ως ανταπόκριση η μείωση της αλκαλικής φωσφατάσης μεγαλύτερη του 50% (Palladini et al., 2012).

### **1.7 Η αποδόμηση του αμυλοειδούς και ο ρόλος των μονοκλωνικών αντισωμάτων**

Οι τρέχουσες θεραπείες της AL Αμυλοείδωσης εστιάζουν στον περιορισμό της παραγωγής της αμυλοειδογενούς πρωτεΐνης μέσω χημειοθεραπείας και ανοσοθεραπείας έναντι του πλασματοκυτταρικού κλώνου (Palladini & Merlini, 2022). Παράλληλα, οι τρέχουσες θεραπείες της ATTR Αμυλοείδωσης στοχεύουν στην καταστολή της σύνθεσης της πρόδρομης πρωτεΐνης τρανσθυρετίνη μέσω γονιδιακής αποσιώπησης (gene silencing) και γενετικής τροποποίησης (gene editing), ενώ σταθεροποιητές του τετραμερούς της τρανσθυρετίνης μειώνουν τον σχηματισμό των μη φυσιολογικά αναδιπλωμένων μονομερών (Griffin et al., 2021; Nevone et al., 2020). Αυτή η προσέγγιση αποτρέπει ή ελαττώνει την παραγωγή ινιδίων αμυλοειδούς και εμποδίζει την συσσώρευση περαιτέρω εναποθέσεων στις ήδη υπάρχουσες στα κατά τόπους όργανα. Παρόλα αυτά, οι βλαβερές επιπτώσεις των ινιδίων αμυλοειδούς παραμένουν και εμποδίζουν την επάνοδο της λειτουργίας των οργάνων. Η σημασία της αφαίρεσης των εναποθέσεων αμυλοειδούς είναι ιδιαίτερα σημαντική για τους ασθενείς σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου, όπου η καταστολή της σύνθεσης της αμυλοειδογενούς πρωτεΐνης δεν επαρκεί για να βελτιώσει την λειτουργία των υπό την νόσο οργάνων.

Στην Αμυλοείδωση, η νοσηρότητα και θνησιμότητα σχετίζονται σχεδόν εξ ολοκλήρου με την δυσλειτουργία των οργάνων και όχι με τις αιματολογικές παραμέτρους. Κύριος καθοριστικός παράγοντας προγνωστικής έκβασης σε ασθενείς με Αμυλοείδωση είναι η έκταση της καρδιακής επιβίωσης. Στην καρδιακή Αμυλοείδωση οφείλεται το 75% των θανάτων (Merlini et al., 2011). Χαρακτηριστικά στην περίπτωση της χημειοθεραπευτικής προσέγγισης, το ποσοστό της οργανικής ανταπόκρισης μετά την επίτευξη αιματολογικής ανταπόκρισης μέσω της χημειοθεραπείας εμφανίζει μεγάλες διακυμάνσεις, οι οποίες εκτείνονται από 25% έως 78% (Cibeira et al., 2011; Cohen et al., 2007; Michael et al., 2010). Παράλληλα, η επίπτωση της σχετιζόμενης με τη θεραπεία θνησιμότητας έπειτα από υψηλή δόση μεφαλάνης και αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT) ήταν 13% εντός των πρώτων 100 ημερών (Skinner et al., 2004). Σε 4 μονοκεντρικές μελέτες, η θεραπεία με ASCT οδήγησε σε μέση θνησιμότητα που κυμαινόταν από 21% έως 39% (Falk & Dubrey, 2010). Ακόμα και το μόνο εγκεκριμένο χημειοανοσοθεραπευτικό σχήμα για την θεραπεία της AL Αμυλοείδωσης,

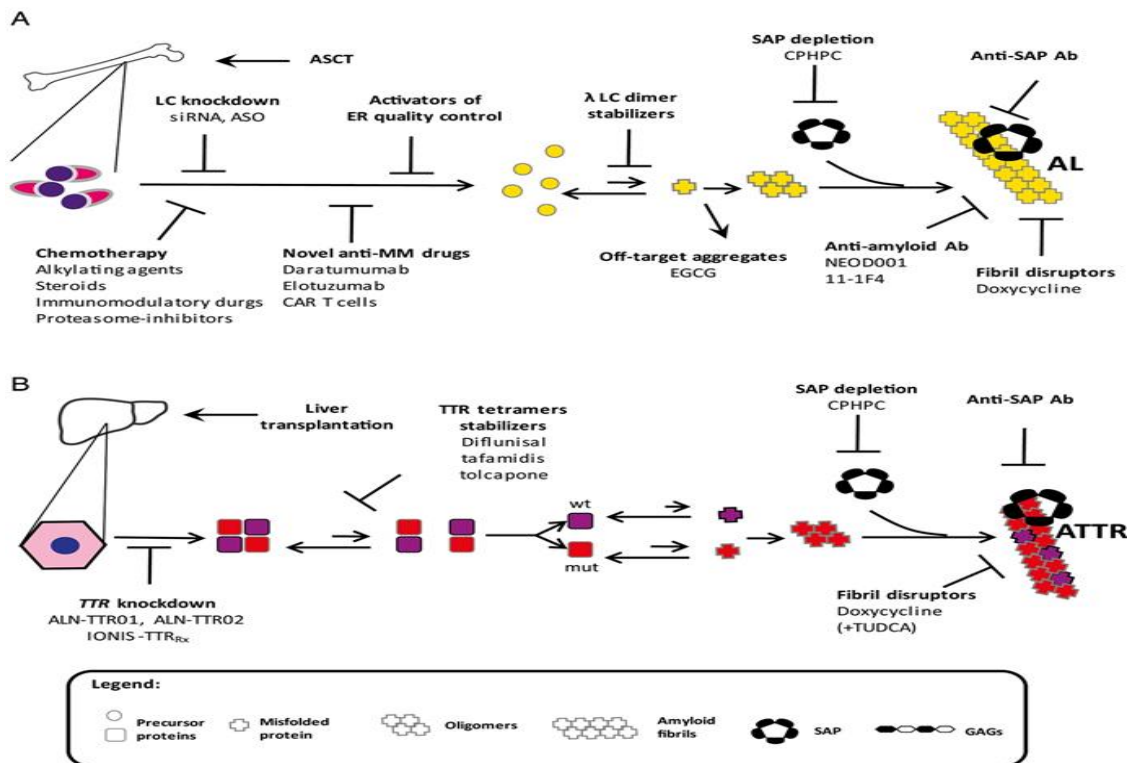
το Dara-VCd, στηρίχθηκε στα αποτελέσματα της μελέτης Andromeda, από την οποία εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με καρδιακή νόσο επιπέδου Mayo IIIb και άνω (Kastritis, Palladini, et al., 2021). Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης έδειξαν βελτίωση της λειτουργίας των οργάνων στους ασθενείς που λάμβαναν DaraVCd, αφού στους 6 μήνες θεραπείας οι καρδιακές και νεφρικές ανταποκρίσεις ήταν περισσότερες σε σχέση με τους ασθενείς που λάμβαναν VCd (41,5% έναντι 22,2% και 53,0% έναντι 23,9% αντίστοιχα) (Kastritis, Palladini, et al., 2021).

Ο αποκλεισμός των ασθενών σταδίου IIIb, οι οποίοι παρουσιάζουν κακή πρόγνωση, είναι συχνό φαινόμενο στις κλινικές δοκιμές και δημιουργεί την ανάγκη για νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις προς όφελος αυτών των ασθενών (A. Wechalekar et al., 2011). Οι ερευνητές έχουν εστιάσει τις προσπάθειες τους στην επαναρρόφηση των εναποθέσεων αμυλοειδούς κυρίως μέσω παθητικής ανοσοθεραπείας και δευτερευόντως, στην διακοπή του σχηματισμού των ινιδίων μέσω μικρών μορίων όπως η δοξυκυκλίνη (doxycycline) και η επιγαλλοκατεχίνη 3 (EGCG) (Merlini et al., 1995; Palha et al., 2000).

Κύριος στόχος της παθητικής ανοσοθεραπείας είναι η αφαίρεση των εναποθέσεων αμυλοειδούς από το όργανο της καρδιάς καθώς είναι το συνηθέστερα επηρεαζόμενο όργανο από τους διάφορους τύπους συστηματικής Αμυλοείδωσης (Nuvolone et al., 2022). Καθοριστικό βήμα για τον καθορισμό του μονοκλωνικού αντισώματος είναι το αντιγόνο στόχος (επίτοπος) (Nuvolone et al., 2022). Όλα τα μονοκλωνικά αντισώματα που χρησιμοποιούνται σε κλινικές δοκιμές στην Αμυλοείδωση, είναι ανοσοσφαρίνες G1 λόγω της ικανότητας αυτής της υποκατηγορίας να ενεργοποιεί το συμπλήρωμα, να διαμεσολαβούν για την ενεργοποίηση κυτταροτοξικότητας εξαρτημένης από αυτό (CDC) και να στρατολογούν κύτταρα τελεστές για κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από αντισώματα (ADCC) (Kretschmer et al., 2017). Τα μονοκλωνικά αντισώματα που χρησιμοποιούνται στην θεραπευτική του καρκίνου δρουν ενεργοποιώντας το μηχανισμό της φαγοκύτωσης μέσω αλληλεπίδρασης συγκεκριμένης περιοχής των αντισωμάτων με τους υποδοχείς τους στην επιφάνεια των μακροφάγων (Gül & van Egmond, 2015). Η ταυτόχρονη συμμετοχή τόσο φαγοκυττάρων όσο και ουδετερόφιλων στην διαδικασία της φαγοκύτωσης έχει επιβεβαιωθεί ότι αποτελεί σημαντικό βήμα για την εξαφάνιση του αμυλοειδούς (Gertz et al., 2016; Richards et al., 2015a; Richey et al., 2019).

Η ανοσοθεραπεία χρησιμοποιώντας μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν απευθείας τα ινίδια του αμυλοειδούς και ακολούθως καταστρέφουν τις εναποθέσεις αυτών είναι μια πολύ καινοτόμα προσέγγιση που ακόμη λαμβάνει χώρα υπό το πρίσμα κλινικών μελετών. Η χρήση αυτής της κατηγορίας φαρμάκων στην κλινική πρακτική θα βελτιώσει την λειτουργία των οργάνων που βρίσκονται επηρεασμένα από την νόσο.

**Εικόνα 1.7** Θεραπευτικοί παράγοντες έναντι της συστηματικής Αμυλοείδωσης (Nuvolone & Merlini, 2017)



## 2 Μέθοδος

Η συγκεκριμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση θα επιχειρήσει να παρουσιάσει την κλινική ανάπτυξη όλων των μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του αμυλοειδούς που έχουν συμμετάσχει στην θεραπευτική AL και ATTR Αμυλοείδωσης. Στην παρούσα εργασία, θα παρουσιαστούν ο σχεδιασμός των κλινικών μελετών που έλαβαν χώρα στο πλαίσιο ανάπτυξης της συγκεκριμένης κατηγορίας μονοκλωνικών αντισωμάτων και τα δημοσιευμένα αποτελέσματά τους. Σκοπός της εργασίας είναι να συζητήσει κριτικά τον σχεδιασμό των συγκεκριμένων μελετών και να εξετάσει την δυναμική των καινοτόμων αυτών θεραπειών στο εγγύς μέλλον. Για το λόγο αυτό, θα γίνει ιδιαίτερη αναφορά στα κριτήρια επιλογής των ασθενών, στα χαρακτηριστικά τους, και στον τρόπο τυχαιοποίησης που επιλέχθηκε. Παράλληλα, θα εξεταστούν σε βάθος τα καταληκτικά σημεία των μελετών και αν ο σχεδιασμός τους ευνόησε την ικανοποίησή τους, καθώς και ο τρόπος με τον οποίο αναλύθηκαν τα επιμέρους αποτελέσματα.

Για την συγκεκριμένη εργασία, έγινε αναζήτηση στο διαδίκτυο σε ποικίλες βάσεις δεδομένων συμπεριλαμβανομένων των PubMed, Cochrane, Google Scholar και ClinicalTrials.gov μέχρι τις 30/11/2023, με σκοπό την συλλογή πληροφοριών και τον εντοπισμό πρωτότυπων δημοσιευμένων μελετών που αφορούν την θεραπευτική της AL και ATTR Αμυλοείδωσης με την χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του αμυλοειδούς. Ο συνδυασμός λέξεων-κλειδιών που καταχωρήθηκε στις παραπάνω σελίδες για την συλλογή των δεδομένων ήταν (AL Amyloidosis OR ATTR Amyloidosis) AND (Amyloid OR Anti-Amyloid OR Fibrills).

Παράλληλα, αναζητήθηκαν περιλήψεις από τα συνέδρια ASH, ASCO, EHA μέχρι και το 2022, 2023 και 2023, αντίστοιχα.

Για την επιλογή των μελετών που θα παρουσιαστούν εφαρμόστηκαν τα παρακάτω κριτήρια επιλογής:

- Πληθυσμός: Ασθενείς με AL ή ATTR Αμυλοείδωση
- Έκθεση: Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του Αμυλοειδούς
- Σύγκριση: Μονοθεραπεία ή έλεγχος με εικονικό φάρμακο/πρότυπη θεραπεία φροντίδας
- Αποτέλεσμα: Ανεπιθύμητα συμβάντα, φαρμακοκινητική, αποτελεσματικότητα

## 3 Αποτελέσματα

### 3.1 Μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του αμυλοειδούς στην AL Αμυλοείδωση

#### A) Birtamimab (NEOD001)

Το birtamimab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης G1 κάππα που δεσμεύεται ειδικά τόσο σε αδιάλυτα όσο και διαλυτά συσσωματώματα ελαφριάς αλυσίδας (Wall et al., 2011). Ο προτεινόμενος μηχανισμός δράσης του birtamimab είναι η εξουδετέρωση των διαλυτών τοξικών συσσωματωμάτων και η πρόκληση κάθαρσης των αδιάλυτων εναποθεθειμένων ινιδίων (αμυλοειδές) μέσω φαγοκυττάρωσης (Renz et al., 2016). Το birtamimab αναπτύσσεται από την Prothena Biosciences Ltd.

Η κλινική ανάπτυξη του birtamimab (NEOD001) ξεκίνησε με μια μη ελεγχόμενη, ανοιχτού τύπου, πολυκεντρική, φάσης I/II μελέτη σε ασθενείς με Αμυλοείδωση Ελαφρών Αλυσίδων που έπασχαν από οργανική δυσλειτουργία λόγω εναπόθεσης αμυλοειδούς (NEOD001-001)(NCT01707264) (Gertz et al., 2016). Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στην μελέτη είχαν επιτύχει "μερική ανταπόκριση" σε τουλάχιστον μία από τις προηγούμενες θεραπείες έναντι του πλασματοκυτταρικού κλώνου. Η συγκεκριμένη μελέτη είχε ως στόχο να καθορίσει τόσο την μέγιστη ανεκτή δόση όσο και την προτεινόμενη δόση που θα χορηγούταν στην φάση II της μελέτης, όπου εκεί θα διαπιστωνόταν η ασφάλεια του φαρμάκου, η πρόωμη αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική. Από την μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς με επίπεδα NT-proBNP μεγαλύτερα από 5000 ng/L, προσδόκιμο επιβίωσης μικρότερο από 3 μήνες, προϋπάρχον συμπτωματικό Πολλαπλούν Μυέλωμα και ασθενείς για τους οποίους η ενδεδειγμένη θεραπεία αφορούσε την αντιμετώπιση του πλασματοκυτταρικού κλώνου. Στην φάση βελτιστοποίησης της δόσης, οι δόσεις ξεκινούσαν από 0,5 mg/kg και έφταναν έως και 24 mg/kg μέσω 7 κοορτών. Το birtamimab χορηγούταν κάθε 28 ημέρες, για χρονικό διάστημα μέχρι 1 χρόνο. Για τους 27 ασθενείς που έλαβαν μέρος στην φάση βελτιστοποίησης της δόσης, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρχε σοβαρή τοξικότητα ώστε να περιορίσει την δόση με αποτέλεσμα να μην καθοριστεί η μέγιστη ανεκτή δόση (Gertz et al., 2016). Έτσι στην φάση II της μελέτης όπου ο αριθμός των ασθενών έφτασε τους 69, η προτεινόμενη δόση ορίστηκε στα

24 mg/kg. Επιπρόσθετα, δεν υπήρξαν κλινικές εκδηλώσεις υπερευαισθησίας και δεν ανιχνεύτηκαν στον ορό των ασθενών αντισώματα έναντι του birtamimab. Ο χρόνος ημιζωής του birtamimab στον ορό ήταν μεταξύ 13-16 μέρες. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα που εμφανίστηκαν συχνότερα περιλάμβαναν κόπωση, λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού, βήχα και δύσπνοια και στην πλειοψηφία τους ήταν μικρής έως μέτριας έκτασης. Το μέσο χρονικό διάστημα από την προηγούμενη θεραπεία ήταν 6,5 μήνες. Παρά το γεγονός ότι η μελέτη δεν σχεδιάστηκε για να μελετήσει την αποτελεσματικότητα του birtamimab, καρδιακή και νεφρική ανταπόκριση σημειώθηκε σε 57% και 60 % των ασθενών αντίστοιχα, με βάση τα επίπεδα των βιοδεικτών NT-proBNP και πρωτεϊνουρίας (Gertz et al., 2016).

Στην συνέχεια ακολούθησε η κλινική μελέτη NEOD001-OLE001 (NCT02613182), μια μελέτη φάσης 2 που λειτούργησε σαν επέκταση της NEOD001-001. Οι ασθενείς που είχαν εισαχθεί στην NEOD001 συνέχισαν να λαμβάνουν θεραπεία στα πλαίσια της NEOD001-OLE001 ώστε πρωτίστως να μελετηθεί μακροπρόθεσμα το προφίλ ασφάλειας του φαρμάκου και δευτερευόντως η ανοσογονικότητα και η φαρμακοκινητική. Στην μελέτη εισήχθησαν συνολικά 34 ασθενείς. Η μελέτη διεκόπη από τον χορηγό προτού ολοκληρωθεί ως αποτέλεσμα της συνολικής εγκατάλειψης του πλάνου ανάπτυξης του birtamimab (ClinicalTrials.gov, 2019).

Βασισμένη στα αποτελέσματα της NEOD001-001, ξεκίνησε η κλινική μελέτη NEOD001-201 (PRONTO) (NCT02632786), μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη από εικονικό φάρμακο, με δύο σκέλη μελέτη φάσης ΙΙβ. Η μελέτη PRONTO ήταν μια διεθνής μελέτη που εισήγαγε ασθενείς με AL Αμυλοείδωση οι οποίοι είχαν επιτύχει τουλάχιστον “μερική ανταπόκριση” σε κάποια προηγούμενη γραμμική θεραπείας και είχαν σταθερή καρδιακή δυσλειτουργία με NT-proBNP όμως χαμηλότερο των 5000 ng/L. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν ο αριθμός των ασθενών με καλύτερη καρδιακή ανταπόκριση με βάση την τιμή του NT-proBNP ένα χρόνο μετά την έναρξη της θεραπείας. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της, συμπεριλαμβανόταν η βελτίωση της βαθμολογίας στο ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής SF-36, η αύξηση της απόστασης που διανύουν οι ασθενείς κατά της διάρκεια της δοκιμασίας βαδίσματος διάρκειας 6 λεπτών (6MWT), ο αριθμός των ασθενών με νεφρική ανταπόκριση και το ποσοστό ηπατικής ανταπόκρισης των ασθενών. Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 129 ασθενείς, 66 για το σκέλος του birtamimab οι οποίοι λάμβαναν 24 mg/kg κάθε 28 μέρες και 63 στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Η ανάλυση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ανάμεσα στα δύο σκέλη. Στην ανάλυση που περιλάμβανε όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ανταπόκριση της καρδιάς, η οποία ήταν 39,4% στο σκέλος του birtamimab και 47,6% για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου ( $p=0.319$ ). Από τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της νεφρικής και ηπατικής ανταπόκρισης, της βαθμολογίας στο SF-36 ερωτηματολόγιο και την δοκιμασία βαδίσματος διάρκειας 6 λεπτών (6MWT), δεν φάνηκε να προκύπτουν δεδομένα υπέρ του υπό έρευνα φαρμάκου. Τέλος, η τιμή του NT-proBNP αυξήθηκε και στα δύο σκέλη, σαφώς μικρότερη ωστόσο ήταν η αύξηση για

το σκέλος του ερευνητικού φαρμάκου, χωρίς το συγκεκριμένο αποτέλεσμα να είναι στατιστικά σημαντικό (ClinicalTrials.gov, 2019).

Ως μελέτη επέκτασης της PRONTO, ακολούθησε η NEOD001-OLE251 (NCT03154047). Ήταν μια φάσης ΙΙβ μελέτη επέκτασης ανοιχτής επισήμανσης για την αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του NEOD001 σε ασθενείς με AL Αμυλοείδωση, οι οποίοι είχαν προηγουμένως ενταχτεί στην μελέτη PRONTO. Στην μελέτη εντάχθηκαν 80 ασθενείς, 43 από τους οποίους λάμβαναν το υπό έρευνα φάρμακο και 37 το εικονικό φάρμακο. Η μελέτη τερματίστηκε από τον χορηγό προτού ολοκληρωθεί ως αποτέλεσμα της πρόωρης εγκατάλειψης του πλάνου ανάπτυξης του birtamimab (ClinicalTrials.gov, 2019).

Προτού την δημοσιοποίηση των αποτελεσμάτων της μελέτης PRONTO και μετά τα αποτελέσματα της μελέτης φάσης Ι/ΙΙ, ξεκίνησε την ένταξη ασθενών η μελέτη “RAIN” (NCT03168906). Πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη από εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης ΙΙβ για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του birtamimab σε ασθενείς με συστηματική AL Αμυλοείδωση που παρά την σταθερή αιματολογική ανταπόκριση από προηγούμενες θεραπείες, εξακολουθούσαν να εμφανίζουν ενεργή νόσο των νεφρών η οποία οριζόταν από πρωτεϊνουρία μεγαλύτερη των 500 mg ημερησίως. Η δόση του birtamimab ήταν 24 mg/kg και επαναλαμβανόταν κάθε 28 μέρες. Κύριο καταληκτικό σημείο ήταν για την μελέτη η επίτευξη νεφρικής ανταπόκρισης όπως ορίστηκε ως η μείωση πάνω από 30% της πρωτεϊνουρίας χωρίς παράλληλη μείωση του eGFR μεγαλύτερη του 25%. Παράλληλα, ανάμεσα στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν ο χρόνος μέχρι την χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 4 ή 5, μέχρι η τιμή του eGFR να είναι μικρότερη του 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> και ο χρόνος μέχρι να απαιτείται αιμοκάθαρση για τον ασθενή. Η μελέτη πρόλαβε να εντάξει 12 ασθενείς, 6 για το κάθε σκέλος θεραπείας προτού τερματιστεί με απόφαση χορηγού με αποτέλεσμα να μην δημοσιεύσει αποτελέσματα (ClinicalTrials.gov, 2019).

Μια βασική μελέτη για την ανάπτυξη του φαρμάκου, απόρροια των ενθαρρυντικών αποτελεσμάτων της NEOD001-001, ήταν η μελέτη NEIOD001-CL002 (VITAL) (NCT02312206), μια παγκόσμια, φάσης ΙΙΙ, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 2 σκελών για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του NEOD001 σε συνδυασμό με την καθιερωμένη αντι-νεοπλασματική θεραπεία, έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με το πρότυπο φροντίδας σε ασθενείς με AL Αμυλοείδωση. Η συγκεκριμένη μελέτη περιλάμβανε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς ενώ βασικό κριτήριο επιλογής των ασθενών ήταν η καρδιακή επινέμηση από την νόσο. Από την μελέτη εξαιρούνταν ασθενείς κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν ο χρόνος είτε μέχρι τον θάνατο ανεξαρτήτου αιτίας ή της νοσηλείας για καρδιαγγειακές επιπλοκές/καρδιακή ανεπάρκεια. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν καρδιακή, νεφρική και ηπατική μέγιστη ανταπόκριση, μεταβολές στην δοκιμασία βαδίσματος διάρκειας 6 λεπτών και στα σχετιζόμενα με την υγεία ερωτηματολόγια ποιότητας ζωής. Η θεραπεία χορηγούταν κάθε 28 μέρες μέχρι τον τερματισμό



της μελέτης. Πραγματοποιήθηκε διαστρωμάτωση ασθενών με βάση την κατηγοριοποίηση της νόσου κατά το στάδιο Mayo 2012 (I/II έναντι III/IV), το στάδιο της νεφρικής νόσου (I έναντι II/III) και την αρχική απόσταση στην δοκιμασία βαδίσματος διάρκειας 6 λεπτών (6MWT) σε αυτούς που διένυσαν 300 ή περισσότερα μέτρα έναντι εκείνων που έκανα λιγότερα από 300 μέτρα. Συνολικά, στην μελέτη εντάχθηκαν 260 ασθενείς, 130 σε κάθε σκέλος, οι οποίοι ήταν διαμοιρασμένοι σε 70 κέντρα παγκοσμίως. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών ήταν καλά ισορροπημένα ανάμεσα στις δύο ομάδες θεραπείας, με μέση ηλικία διάγνωσης της AL Αμυλοείδωσης τα 64,1 έτη στο σκέλος του birtamimab και τα 62,4 έτη για την ομάδα ελέγχου. Το μέσο χρονικό διάστημα από την ημερομηνία της διάγνωσης ήταν οι 1,31 και 1,48 μήνες αντίστοιχα, ενώ αντίστοιχο μοτίβο ακολουθούσαν και οι αρχικές τιμές του NT-proBNP ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών (Gertz et al., 2023).

Σύντομα μετά τον τερματισμό της μελέτης PRONTO, πραγματοποιήθηκε ανάλυση ματαιότητας της μελέτης VITAL της οποίας τα αποτελέσματα οδήγησαν στον πρόωρο τερματισμό της (Gertz et al., 2023). Τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν αργότερα ήταν συμβατά με αυτά την ενδιάμεσης ανάλυσης. Πιο συγκεκριμένα, το κύριο καταληκτικό σημείο έλαβε χώρα στο 43,1% των ασθενών στο σκέλος του birtamimab και 47,7% στο σκέλος του placebo. Η παραπάνω διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0.3300$ , σχετικός κίνδυνος [HR] 0.835 με διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 0,5799-1,2011). Όσον αφορά τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, για τον ένατο μήνα θεραπείας, τόσο η βαθμολογία από το ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής όσο και η απόσταση που διένυαν οι ασθενείς κατά την δοκιμασία βαδίσματος διάρκειας 6 λεπτών είχαν μειωθεί και στα δύο σκέλη, με την συγκεκριμένη μείωση να είναι μικρότερη και για τα δύο δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία στους ασθενείς που λάμβαναν το ερευνητικό προϊόν. Παρόλα αυτά, για κανένα από τα δύο καταληκτικά σημεία, η διαφορά που σημειώθηκε ανάμεσα στα δύο σκέλη δεν ήταν στατιστικά σημαντική (Gertz et al., 2023). Τέλος, η συχνότητα των σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν παρόμοια ανάμεσα στα δύο σκέλη θεραπείας. Εξίσου ισορροπημένος ήταν ο αριθμός των ανεπιθύμητων συμβάντων που προέκυψαν μετά την θεραπεία (TEAEs), είτε αυτά ήταν σοβαρά είτε όχι. Τα συχνότερα από αυτά περιλάμβαναν κόπωση, ναυτία, περιφερικό οίδημα, τάση για έμετο και διάρροια. Τέλος, κατά την διάρκεια της μελέτης σημειώθηκαν 83 θάνατοι, 41 από τους οποίους αφορούσαν τους ασθενείς που λάμβαναν birtamimab. Η συχνότερη αιτία θανάτου ήταν καρδιακές επιπλοκές, 21 για το σκέλος του birtamimab και 28 για τους ασθενείς του εικονικού φαρμάκου, ευρήματα συμβατά με την υποκείμενη νόσο και τους ήδη γνωστούς κινδύνους από τις καρδιακές επιπλοκές της AL Αμυλοείδωσης (ClinicalTrials.gov, 2019) (Gertz et al., 2023).

Τα παραπάνω δεδομένα είχαν ως αποτέλεσμα η Prothena Biosciences Ltd. να διακόψει το πλάνο ανάπτυξης του birtamimab. Ακολούθησε μια μη προσχεδιασμένη υποανάλυση των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη VITAL κατά στάδιο Mayo 2012. Για το επιμέρους καταληκτικό σημείο της θνησιμότητας ανεξαρτήτου αιτίας μετά από 9 μήνες θεραπείας, η ανάλυση έδειξε σημαντικό όφελος επιβίωσης για τους ασθενείς σταδίου IV που λάμβαναν birtamimab, με την μέση επιβίωση να μην έχει επιτευχθεί στο σκέλος του birtamimab σε

αντίθεση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου όπου ανήλθε στους 8,3 μήνες. Τα παραπάνω είχαν ως αποτέλεσμα, το 74% των ασθενών που θεραπεύτηκαν με το birtamimab να είναι ζωντανοί 9 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τους ασθενείς στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου ήταν 49%. Παράλληλα, η ανάλυση που έγινε στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία για τους ασθενείς σταδίου IV κατά Mayo, έδειξε ότι οι βαθμολογία των ερωτηματολογίων για την ποιότητα ζωής ήταν λιγότερο μειωμένη στους ασθενείς υπό birtamimab, ένα εύρημα στατιστικά σημαντικό εντός του Mayo IV πληθυσμού. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς που θεραπεύτηκαν με birtamimab είχαν αυξήσει την απόσταση που διένυαν για την δοκιμασία βαδίσματος διάρκειας 6 λεπτών σε αντίθεση με τους ασθενείς της ομάδας εικονικού φαρμάκου, όπου η αντίστοιχη απόσταση είχε μειωθεί. Τέλος, η καλύτερη δυνατή ανταπόκριση με βάση το NT-proBNP δεν είχε σημαντική διαφορά για τα δύο σκέλη, ενώ οι αιματολογικές ανταποκρίσεις που επιτεύχθηκαν ήταν παρόμοιες για τα δύο σκέλη (Gertz et al., 2023).

Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα σχεδιάστηκε μια επιβεβαιωτική, πολυκεντρική, παγκόσμια, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη από εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή φάσης III γνωστή ως NEOD001-301 (AFFIRM-AL) (NCT04973137) η οποία απευθύνεται σε ασθενείς με καρδιακή συμμετοχή και νόσο σταδίου IV κατά Mayo 2012 (Gertz et al., 2022). Σε αυτήν την μελέτη, νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με καρδιακή συμμετοχή και νόσο σταδίου IV κατά Mayo 2012, λαμβάνουν birtamimab (24mg/kg) ή εικονικό φάρμακο κάθε 28 μέρες, παράλληλα με ταυτόχρονη χορήγηση πρότυπης θεραπείας με βάση τη βορτεζομίμη και το μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του πλασματοκυτταρικού κλώνου δαρατουμουμάμπη, αν οι ερευνητές κρίνουν σκόπιμο (Gertz et al., 2022). Οι ασθενείς με επίπεδα NT-proBNP μεγαλύτερα των 8500 ng/L εξαιρούνται από την μελέτη όπως και εκείνοι που πάσχουν από Πολλαπλόν Μυέλωμα. Ο σχεδιασμός περιλαμβάνει την ένταξη 150 ασθενών με αναλογία τυχαιοποίησης 2:1 υπέρ του σκέλους του birtamimab. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι ο θάνατος ανεξαρτήτου αιτίας ενώ δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελούν η δοκιμασία βαδίσματος διάρκειας 6 λεπτών και το κομμάτι της φυσικής κατάστασης από τα SF-36 ερωτηματολόγια (Gertz et al., 2022).

Τέλος, μετά από σχετικές συζητήσεις με τον Αμερικανικό Οργανισμό Ελέγχου Φαρμάκων και Τροφίμων, το όριο της τιμής σημαντικότητας ( $p$ -value) διαμορφώθηκε σε μικρότερο ή ίσο του 0,10 (έναντι του 0,05) για τη στατιστική ανάλυση για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης (Gertz et al., 2022). Η μελέτη ξεκίνησε τέλος Αυγούστου του 2021 και αναμένεται να ολοκληρωθεί τον Ιούνιο του 2024.

**Πίνακας 3.** Επισκόπηση των κλινικών μελετών για το birtamimab.

Αναγνωριστικό μελέτης Κατάσταση	-Φάση	Τίτλος μελέτης	Ενταγμένοι ασθενείς	Αποτελέσματα	Ανεπιθύμητα συμβάντα
NEOD001-001 (NCT01707264) - Ολοκληρώθηκε	I/II	Μια Φάσης 1/2 ανοικτής επισήμανσης μελέτη κλιμάκωσης δόσης της ενδοφλέβιας χορήγησης του μεμονωμένου παράγοντα NEOD001 σε ασθενείς με Αμυλοείδωση ελαφριάς αλυσίδας (AL)	69	Μη επίτευξη μέγιστης ανεκτής δόσης, χωρίς αντισώματα έναντι του φαρμάκου, χρόνος ημιζωής NEOD001 13-16 μέρες, καρδιακή ανταπόκριση 57%, νεφρική ανταπόκριση 60%	Σοβαρότητας επιπέδου $\geq 3$  Υπονατριαιμία (7%) Εκκολπωματίτιδα (4%) Πνευμονία (4%)
NEOD001-OLE001 (NCT02613182) - Τερματίστηκε	II	Μελέτη επέκτασης ανοικτής επισήμανσης για την αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας και ανεκτικότητας του NEOD001 σε ασθενείς με Αμυλοείδωση ελαφριάς αλυσίδας (AL)	34	-	-
NEOD001-201 (PRONTO) (NCT02632786) - Ολοκληρώθηκε	IIβ	Μια Φάσης 2β, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη του NEOD001 σε ασθενείς με Αμυλοείδωση ελαφριάς αλυσίδας (AL) που υπεβλήθησαν σε προηγούμενη θεραπεία και έχουν επιμένουσα καρδιακή δυσλειτουργία	129 (66 ασθενείς στην ομάδα του birtamimab και 63 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου)	Καρδιακή ανταπόκριση 39,4% NEOD001 vs 47,6% placebo (p=0,319) Νεφρική ανταπόκριση 53,8% NEOD001 vs 33,3% placebo (p=0,3529) Ηπατική ανταπόκριση 20% NEOD001 vs 0% placebo (p=0,4142)	Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (SAE) 21,6 % των ασθενών στο NEOD001 vs 23,8 % placebo
NEOD001-OLE251 (NCT03154047) - Τερματίστηκε	IIβ	Μια Φάσης 2b μελέτη επέκτασης ανοικτής επισήμανσης για την αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του NEOD001 σε ασθενείς με Αμυλοείδωση ελαφριάς αλυσίδας (AL), οι οποίοι είχαν προηγουμένως ενταχθεί στη μελέτη NEOD001-201 (PRONTO)	80 (43 ασθενείς υπό θεραπεία με birtamimab και 37 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο από τη μελέτη PRONTO)	-	-

NEOD001-RAIN (NCT03168906)-Τερματίστηκε	IIβ	Μια Φάσης IIβ, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του NEOD001 σε θεραπευμένους ασθενείς με Αμυλοείδωση ελαφριάς αλυσίδας (AL) και ανθεκτική νεφρική νόσο	12 (6 ασθενείς υπό θεραπεία με birtamimab και 6 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου)	-	Χωρίς σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (SAE) Ανεπιθύμητα συμβάντα 50% των ασθενών και στα δύο σκέλη
NEOD001-CL002 (VITAL) (NCT02312206) - Τερματίστηκε	III	Μια Φάσης 3, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 2 σκελών για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του NEOD001 σε συνδυασμό με το πρότυπο φροντίδας έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με το πρότυπο φροντίδας σε ασθενείς με Αμυλοείδωση ελαφριάς αλυσίδας (AL)	260 (130 ασθενείς στην ομάδα του birtamimab και 130 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου)	Θάνατος ή καρδιακή νοσηλεία 43,1% των ασθενών στο NEOD001 vs 47,7% placebo	Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (SAE) 67,7% των ασθενών στο NEOD001 vs 70% placebo
NEOD001-301 (AFFIRM-AL) (NCT04973137)  Σε εξέλιξη	III	Μια Φάσης 3, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του birtamimab σε συνδυασμό με το πρότυπο φροντίδας έναντι του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με το πρότυπο φροντίδας σε ασθενείς με Αμυλοείδωση ελαφριάς αλυσίδας (AL) σταδίου IV κατά Mayo	Σε εξέλιξη	-	-

Τέλος, μια ακόμη μελέτη που παρείχε δεδομένα για το μονοκλωνικό αντίσωμα birtamimab, παρά το γεγονός ότι δεν ανήκει στο φάσμα των μελετών που πραγματοποιήθηκαν στα πλαίσια της κλινικής του ανάπτυξης, δημοσίευσε αποτελέσματα το 2020. Πρόκειται για αναδρομική μελέτη που συμπεριέλαβε 19 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δαρατουμουμάμπη ή δαρατουμουμάμπη σε συνδυασμό με birtamimab από τον Ιούλιο του 2016 έως και τον Απρίλιο του 2018 στο Ιατρικό Κέντρο Tufts, στην Βοστώνη των ΗΠΑ (Godara et al., 2020). Στο σύνολο, 9 ήταν οι ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονα δαρατουμουμάμπη και το NEOD001. Οι 7 ασθενείς προέρχονταν από την μελέτη VITAL ενώ 2 από την NEOD001 OLE251. Οι υπόλοιποι 10 ασθενείς, λάμβαναν δαρατουμουμάμπη μόνο ή σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες, εκτός κλινικού πρωτοκόλλου. Στα πλαίσια της συγκεκριμένης μελέτης, το birtamimab χορηγούταν ενδοφλεβίως κάθε 28 μέρες με δόση των 24 mg/kg, ενώ η δαρατουμουμάμπη ενδοφλεβίως με δόση των 16mg/kg κάθε βδομάδα για τις πρώτες 7 βδομάδες, κάθε δύο βδομάδες για 4 μήνες και στην συνέχεια μία φορά το μήνα (Godara et al., 2020).

Όσον αφορά τους ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη VITAL και λάμβαναν ήδη birtamimab, η προσθήκη της δαρατουμουμάμπης αφορούσε ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί στο πρότυπο σχήμα θεραπείας φροντίδας με κυκλοφωσφαμίδη-βορτεζομίμη-δεξαμεθαζόνη. Για τους 7 αυτούς ασθενείς, η μέση ηλικία ήταν τα 68 έτη ενώ το 55% ήταν γυναίκες. Για το σύνολο των 9 ασθενών που έλαβαν ταυτόχρονα και τα δύο μονοκλωνικά αντισώματα, η μέση διάρκεια έκθεσης ήταν οι 258 ημέρες. Τα αποτελέσματα αυτής της ομάδας των ασθενών έδειξαν ότι 9/9 είχαν επιτύχει τουλάχιστον πολύ καλή μερική ανταπόκριση ενώ στη ομάδα της δαρατουμουμάμπης οι αντίστοιχοι ασθενείς ήταν 8/10 με μέσο χρονικό διάστημα μέχρι την ανταπόκριση τις 33 και 775 μέρες αντίστοιχα. Παράλληλα, όσον αφορά την ανταπόκριση των οργάνων, 7/8 είχαν ανταπόκριση της καρδιάς και 2/4 νεφρική ανταπόκριση, για το σκέλος που λάμβανε ταυτοχρόνως birtamimab και δαρατουμουμάμπη, ενώ στην ομάδα που δεν περιλάμβανε το birtamimab οι ασθενείς με καρδιακή και νεφρική ανταπόκριση ήταν 4/6 και 4/5 αντίστοιχα. Σημαντικές διαφορές παρουσιάστηκαν επίσης στο χρονικό διάστημα που απαιτήθηκε μέχρι την ανταπόκριση των οργάνων στις δύο ομάδες ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, ο χρόνος που χρειάστηκαν για να ανταποκριθούν οι ασθενείς που λάμβαναν τον συνδυασμό των δύο μονοκλωνικών αντισωμάτων ήταν 86 και 112 μέρες για καρδιακή και νεφρική ανταπόκριση αντίστοιχα, σε αντίθεση με την ομάδα θεραπείας μόνο με δαρατουμουμάμπη όπου οι αντίστοιχοι χρόνοι ήταν 115 και 252 μέρες για καρδιακή και νεφρική ανταπόκριση. Τέλος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες και για τις δύο ομάδες και δεν είχαν ως αποτέλεσμα την διακοπή της θεραπείας (Godara et al., 2020).

Η παραπάνω μελέτη μέσα από τον συνδυασμό δύο διαφορετικών σε στόχευση μονοκλωνικών αντισωμάτων ανέδειξε την δυνατότητα να χορηγηθούν ταυτοχρόνως ασφαλώς και έδωσε το έναυσμα για την περαιτέρω διερεύνησή τους σε προοπτικές κλινικές μελέτες.

## **B) Anselamimab (CAEL-101)**

Το μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα anselamimab (CAEL-101) είναι η χμαιρική μορφή του προερχόμενου από τα ποντίκια μονοκλωνικού αντισώματος 11-1F4, το οποίο αναπτύχθηκε από το 2003 από τον Solomon και την ομάδα του (Solomon et al., 2003). Μετέπειτα μελέτες έδειξαν ότι το συγκεκριμένο μονοκλωνικό αντίσωμα προσδένεται σε συγκεκριμένο αντιγονικό επίτοπο των κ και λ ελαφρών αλύσων των μη σωστά αναδιπλωμένων ανθρώπινων ανοσοσφαιρινών (O’Nuallain et al., 2007). Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό του CAEL-101 είναι ότι έχει την δυνατότητα να προσδένεται με υψηλή ειδικότητα με τις ελαφρές αλυσίδες των αμυλοειδογενών κλώνων αλλά όχι με τις φυσιολογικά κυκλοφορούντες αλυσίδες στον ορό. In vivo δεδομένα, έδειξαν ότι το anselamimab οδήγησε στην διάλυση των εναποθέσεων αμυλοειδούς μέσω της στρατολόγησης ουδετερόφιλων και την ενεργοποίηση μακροφάγων (Hrnčic et al., 2000). Η ικανότητα του CAEL-101 να συνδέεται στις εναποθέσεις αμυλοειδούς οδηγώντας τις σε διάλυση στον άνθρωπο επιβεβαιώθηκε αργότερα μέσω ανοσοϊστοχημικής και ραδιογραφικής ανίχνευσης με Ποζιτρονική Υπολογιστική Τομογραφία (PET/CT) (Wall et al., 2010).

Η πρώτη κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχε το CAEL-101 ήταν μια ανοιχτής επισήμανσης, με κλιμάκωση δόσης, φάσης Ια/Ιβ μελέτη (NCT02245867). Η μελέτη αυτή εστίασε στην διερεύνηση της ανεκτικότητας, της ασφάλειας, της φαρμακοκινητικής και του πιθανού κλινικού οφέλους του anselamimab. Για την μελέτη ήταν αποδεκτοί ασθενείς με μετρήσιμη νόσο είτε συστηματικής είτε κατά τόπους Αμυλοείδωση. Αντίθετα, αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς, ασθενείς με σκορ μεγαλύτερο του 3 με βάση την αξιολόγηση Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), και ασθενείς με σοβαρά περιορισμένη καρδιακή, νεφρική ή ηπατική λειτουργία, μεταξύ άλλων, αποκλείστηκαν από την μελέτη.

Στην φάση Ια της μελέτης εισήχθησαν 8 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν 1 δόση του ερευνητικού φαρμάκου σε 7 διαφορετικές συγκεντρώσεις που εκτείνονταν από 0,5 mg/m<sup>2</sup> μέχρι και 500 mg/m<sup>2</sup>. Στην φάση Ιβ της μελέτης συμμετείχαν συνολικά 19 ασθενείς, 5 από τους οποίους προήλθαν από την φάση Ια. Σε αυτή την φάση, οι ίδιοι ασθενείς λάμβαναν διαφορετικές δόσεις του CAEL κάθε μία βδομάδα. Και στις δύο φάσεις, οι ασθενείς που συμμετείχαν, είχαν διαγνωστεί με AL Αμυλοείδωση. Κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν ο καθορισμός της μέγιστης ανεκτής δόσης ενώ στα δευτερεύοντα περιλαμβανόταν ο αριθμός των ασθενών με οργανική ανταπόκριση, ο αριθμός των ασθενών με ανεπιθύμητα συμβάντα και η φαρμακοκινητική. Για την πρώιμη αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας στην ανταπόκριση των οργάνων, μετρήθηκαν οι βιοδείκτες NT-proBNP και τροπονίνη T, eGFR και πρωτεϊνουρία για την ανταπόκριση της καρδιάς και νεφρών, αντίστοιχα. Ο μέσος χρόνος από την προηγούμενη θεραπεία των ασθενών έναντι του πλασματοκυτταρικού κλώνου ήταν 2,6 και 7,4 μήνες για την φάση Ια και Ιβ αντίστοιχα. Η πλειοψηφία αυτών, 5/8 για την φάση Ια και 15/19 για την φάση Ιβ, είχαν επιτύχει τουλάχιστον “πολύ καλή μερική ανταπόκριση” κατά την διάρκεια θεραπείας έναντι του πλασματοκυτταρικού κλώνου (Edwards et al., 2021).

Η μέγιστη ανεκτή δόση δεν καθορίστηκε κατά την διάρκεια της μελέτης λόγω περιορισμένης τοξικότητας. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα επιπέδου 3 και άνω περιορίστηκαν σε κνησμό και περικαρδιακή συλλογή, τα οποία εμφανίστηκαν από μία φορά το καθένα. Οι μελέτες φαρμακοκινητικής έδειξαν διφασική κατανομή του αντισώματος λόγω μια ταχείας φάσης κατανομής, μιας βραδύτερης φάσης αποκλεισμού και μεγάλο χρόνο ημιζωής που ανερχόταν στις 10-16 ώρες. Εξαιρώντας 3 ασθενείς που δεν είχαν μετρήσιμη νόσο, ο συνολικός βαθμός οργανικής ανταπόκρισης ήταν 63%, με μέσο χρόνο μέχρι την ανταπόκριση τις 3 βδομάδες (Edwards et al., 2021). Παρόλα αυτά, σημειώνεται ότι οργανική ανταπόκριση είχαν μόνο οι ασθενείς οι οποίοι ξεπέρασαν την δόση των 5 mg/m<sup>2</sup>, η οποία συνοδεύτηκε από στατιστικά σημαντική βελτίωση της ολικής επιμήκους παραμόρφωσης (GLS). Όσον αφορά τους νεφρούς, 20% των ασθενών είχαν ανταπόκριση και άλλο 20% είχε πρόοδο νόσου ενώ το 60% διατήρησαν σταθερή νεφρική λειτουργία. Τέλος, σημειώνεται ότι 7/8 ασθενείς με καρδιακή ανταπόκριση και 1/2 με νεφρική ανταπόκριση, είχαν πολύ βαθιές ανταποκρίσεις στην προηγούμενη θεραπεία, γεγονός που μπορεί να επηρέασε την ανταπόκριση των οργάνων μέσω της μείωσης των πρωτεοτοξικών ελαφρών αλύσων (Edwards et al., 2021).

Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της παραπάνω κλινικής μελέτης, επιβεβαίωσαν τα προκλινικά δεδομένα και άνοιξαν το δρόμο για τον σχεδιασμό περαιτέρω κλινικών μελετών. Τον Μάρτιο του 2018, ξεκίνησε μια δεύτερη κλινική μελέτη, φάσης ΙΙ αυτή την φορά, από την χορηγό

εταιρία Alexion Pharmaceuticals, η οποία επιχείρησε να αξιολογήσει την ασφάλεια και ανεκτικότητα του συνδυασμού του anselamimab με την πρότυπη θεραπεία φροντίδας που αποτελείται από βορτεζομίμη, κυκλοφωσφαμίδη και δεξαμεθαζόνη. Η μελέτη ονομάστηκε CAEL101-203 (NCT04304144) και συνεχίζεται μέχρι και σήμερα. Πρόκειται για μια πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης, με 2 συνεχιζόμενα σκέλη μελέτη που απευθύνεται σε ασθενείς με καρδιακή AL Αμυλοείδωση σταδίου I, II και IIIa κατά Mayo (ClinicalTrials.gov, 2022). Στο σκέλος A, σκοπός της μελέτης ήταν ο καθορισμός της κατάλληλης δόσης και για το λόγο αυτό οι 13 ασθενείς που συμμετείχαν τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις διαφορετικές δόσεις των 500 mg/m<sup>2</sup>, 750 mg/m<sup>2</sup> και 1000 mg/m<sup>2</sup>. Και στα δύο σκέλη, οι ασθενείς λαμβάνουν εβδομαδιαία θεραπεία για τις πρώτες 4 βδομάδες και στην συνέχεια η θεραπεία περιορίζεται στις κάθε 2 βδομάδες. Όπως ανακοίνωσε η Alexion, η επιλεγμένη δόση για το σκέλος B της μελέτης ήταν τα 1000 mg/m<sup>2</sup> (Caelum, 2021). Σύμφωνα με τα δεδομένα που παρουσίασε στο πλαίσιο του συνεδρίου της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αιματολογίας το 2021 (European Hematology Association), για ένα μέσο διάστημα 49 εβδομάδων συμμετοχής στην μελέτη, τα πιο συχνά ανεπιθύμητα συμβάντα περιλάμβαναν διάρροια, ναυτία, κόπωση, εξάνθημα και αναιμία (Caelum, 2021). Επίσης, αξιολογήσεις βιοδεικτών που πραγματοποιήθηκαν στα πλαίσια δευτερευόντων καταληκτικών σημείων, έδειξαν κάποια πρώτα σημάδια πιθανής ανταπόκρισης για το όργανο της καρδιάς και τους νεφρούς. Ειδικότερα, η μέση τιμή των καρδιακών βιοδεικτών (cTnT και NT-proBNP) εμφάνιζε μείωση κατά την διάρκεια της μελέτης, υποδηλώνοντας βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας των 8 ασθενών που είχαν ενεργή καρδιακή νόσο κατά την είσοδο τους στην μελέτη (Caelum, 2021). Επιπρόσθετα, 7 ασθενείς με ενεργή νεφρική νόσο εμφάνισαν τουλάχιστον 30% μείωση της πρωτεΐνης στα ούρα (Caelum, 2021).

Προχωρώντας στο σκέλος B της μελέτης, οι ασθενείς έφτασαν τους 25 σε αριθμό με την μέση ηλικία να διαμορφώνεται στα 65,2 έτη. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς είναι άντρες (72%), λευκοί καυκάσιοι (92%), έχουν καρδιακή συμμετοχή (88%) και έχουν θεραπευτεί με παράγοντα έναντι του πλασματοκυτταρικού κλώνου στο παρελθόν (80%) (Seymour, 2023). Όσον αφορά την σταδιοποίηση της καρδιακής νόσου κατά Mayo, η πλειοψηφία των ασθενών ήταν Mayo II (76%), με τους Mayo IIIa (16%) και Mayo I (8%) να ακολουθούν (Seymour, 2023). Για το σκέλος αυτό, στο συνδυασμό της πρότυπης θεραπείας φροντίδας και του CAEL101 προστέθηκε το μονοκλωνικό αντίσωμα δαρατουμουμάμη. Σκοπός της μελέτης είναι να εξετάσει την ασφάλεια και ανεκτικότητα του νέου αυτού συνδυασμού. Σε στοιχεία που παρουσιάστηκαν κατά την διάρκεια της μελέτης και αφορούν 11 ασθενείς που λάμβαναν τον νέο συνδυασμό, η θεραπεία ήταν σε καλά ανεκτή για τις πρώτες 4 βδομάδες. Συγκεκριμένα, η προσθήκη της δαρατουμουμάμης δεν άλλαξε ούτε προφίλ ασφαλείας της μελέτης αλλά ούτε και την φαρμακοκινητική δράση του CAEL101. Σε αυτές τις πρώτες 4 βδομάδες, τα συνηθέστερα ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν ναυτία, τάση για εμετό και αϋπνία (Caelum, 2021). Τέλος, στο συνέδριο της Ευρωπαϊκής Αιματολογικής Εταιρείας για το 2023, παρουσιάστηκαν συγκεντρωτικά δεδομένα για την μελέτη όπου και φάνηκε ότι η προσθήκη του CAEL101 στο πρότυπο σχήμα θεραπείας φροντίδας με την συμμετοχή ή όχι της δαρατουμουμάμης, εμφανίζει αποδεκτή εικόνα τοξικότητας και σημαντικό κλινικό όφελος. Οι περισσότεροι ασθενείς στα επιλεγμένα χρονικά σημεία της μελέτης εμφάνισαν βελτίωση

είτε σταθεροποίηση της λειτουργίας της καρδιάς. Πιο συγκεκριμένα, μετά από 18 μήνες θεραπείες με το CAEL101, το 23% των ασθενών ανταποκρίθηκε με βελτίωση της λειτουργίας της καρδιάς, το 50% διατήρησαν σταθερή την καρδιακή τους λειτουργία ενώ μόλις το 5% εμφάνισε πρόοδο νόσου στο συμμετέχον όργανο της καρδιάς (Valent et al., 2023). Όσον αφορά την ασφάλεια του σχήματος, όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν ανεπιθύμητα συμβάντα μετά την έναρξη της θεραπείας, 6 ασθενείς (24%) είχαν ανεπιθύμητα συμβάντα πιθανά συσχετιζόμενα με το CAEL101, 15 ασθενείς (60%) εμφάνισαν πάνω από 1 ανεπιθύμητο συμβάν κατηγορίας 3 και άνω ενώ 13 ασθενείς (52%) είχαν τουλάχιστον 1 σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν (Valent et al, 2023).

Η κλινική ανάπτυξη του CAEL εντοπίζεται επίσης σε δύο σημαντικές και αρκετά παρόμοιες μελέτες, την CAEL101-301 (NCT04504825) και την CAEL101-302 (NCT04512235). Πρόκειται για δύο μελέτες φάσης III, διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και πολυκεντρικές, οι οποίες λαμβάνουν χώρα σε πάνω από 100 κέντρα σε περισσότερες από 20 διαφορετικές χώρες παγκοσμίως (A. Wechalekar et al., 2023).

Η CAEL101-301 έχει ως στόχο την διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του CAEL101 σε συνδυασμό με το πρότυπο θεραπείας φροντίδας της Αμυλοείδωσης, το οποίο μπορεί να αποτελείται από το σχήμα βορτεζομίμη, κυκλοφωσφαμίδη, δεξαμεθαζόνη είτε το ίδιο σχήμα την προσθήκη δαρατουμουάμπης είτε από κάποιο άλλο πιθανό σχήμα που προκρίνει ο εκάστοτε ερευνητής, σε ασθενείς με καρδιακή Αμυλοείδωση κατηγορίας IIIβ κατά Mayo. Για το σκοπό αυτό, οι ασθενείς τυχαιοποιούνται σε δύο σκέλη με αναλογία 2:1 και λαμβάνουν CAEL101/placebo + SoC, για τουλάχιστον 50 βδομάδες ή μέχρι το θάνατο τους. Η μελέτη θα στρατολογεί ασθενείς μέχρι να συμπληρωθούν 101 θάνατοι. Κατάλληλοι ασθενείς για το συγκεκριμένο κλινικό πρωτόκολλο είναι ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν θεραπευτεί στο παρελθόν για την νόσο και πάσχουν από καρδιακή νόσο κατηγορίας IIIβ κατά Mayo 2004. Αντίθετα, ασθενείς που εμφανίζουν άλλους τύπους Αμυλοείδωσης πέρα της Αμυλοείδωσης ελαφρών αλυσίδων εξαιρούνται από την συμμετοχή στην μελέτη. Παράλληλα, μη αποδεκτοί για το συγκεκριμένο κλινικό πρωτόκολλο είναι ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν συμπτωματική ορθοστατική υπόταση ή αρτηριακή πίεση υπό των 90 mmHg ευρισκόμενοι σε ύπτια θέση σε συνθήκες ηρεμίας. Έχει υπολογιστεί ότι περίπου 124 ασθενείς θα τυχαιοποιηθούν στα δύο σκέλη, ώστε να λάβουν CAEL101 (1000mg/m<sup>2</sup>) ή εικονικό φάρμακο εβδομαδιαίως αρχικά και κάθε δύο βδομάδες στην συνέχεια.

Κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι η ολική επιβίωση, ενώ στα δευτερεύοντα εντοπίζονται η βαθμολογία από τα ερωτηματολόγια ποιότητας ζωής που σχετίζονται με την φυσική κατάσταση τα οποία συμπληρώνουν οι ασθενείς, η βελτίωση της λειτουργίας της καρδιάς όπως αυτή αποτυπώνεται από την ολική επιμήκη παραμόρφωση (GLS) και η αύξηση της απόστασης που διανύουν οι ασθενείς κατά την διάρκεια της δοκιμασίας βαδίσματος διάρκειας 6 λεπτών (6MWT) (ClinicalTrials.gov, 2023).

Η CAEL101-302 έχει ως στόχο την διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του CAEL101 σε συνδυασμό με το πρότυπο θεραπείας φροντίδας της Αμυλοείδωσης, το οποίο μπορεί να αποτελείται από το σχήμα βορτεζομίμη, κυκλοφωσφαμίδη, δεξαμεθαζόνη είτε το ίδιο σχήμα την προσθήκη δαρατουμουάμπης είτε από κάποιο άλλο πιθανό σχήμα που



προκρίνει ο εκάστοτε ερευνητής, σε ασθενείς με καρδιακή Αμυλοείδωση κατηγορίας IIIa κατά Mayo. Για το σκοπό αυτό, οι ασθενείς τυχαιοποιούνται σε δύο σκέλη με αναλογία 2:1 και λαμβάνουν CAEL101/placebo + SoC, για τουλάχιστον 50 βδομάδες ή μέχρι το θάνατο τους. Η μελέτη θα στρατολογεί ασθενείς μέχρι να συμπληρωθούν 79 θάνατοι. Κατάλληλοι ασθενείς για το συγκεκριμένο κλινικό πρωτόκολλο είναι ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν θεραπευτεί στο παρελθόν για την νόσο και πάσχουν από καρδιακή νόσο κατηγορίας IIIa κατά Mayo. Αντίθετα, ασθενείς που εμφανίζουν άλλους τύπους Αμυλοείδωσης πέρα της Αμυλοείδωσης ελαφρών αλυσίδων εξαιρούνται από την συμμετοχή στην μελέτη. Παράλληλα, μη αποδεκτοί για το συγκεκριμένο κλινικό πρωτόκολλο είναι ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν συμπτωματική ορθοστατική υπόταση ή αρτηριακή πίεση υπό των 9 mmHg ευρισκόμενοι σε ύπτια θέση σε συνθήκες ηρεμίας. Λόγω του γεγονότος ότι η μέση επιβίωση των ασθενών κατηγορίας IIIa είναι αρκετά μεγαλύτερη συγκριτικά με τους κατηγορίας IIIβ, το δείγμα ασθενών που θα απαιτεί είναι σαφώς μεγαλύτερο (A. Wechalekar et al., 2023). Έχει υπολογιστεί ότι περίπου 267 ασθενείς θα τυχαιοποιηθούν στα δύο σκέλη, ώστε να λάβουν CAEL101 (1000mg/m<sup>2</sup>) ή εικονικό φάρμακο εβδομαδιαίως αρχικά και κάθε δύο βδομάδες στην συνέχεια.

Κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι η ολική επιβίωση, ενώ στα δευτερεύοντα εντοπίζονται η βαθμολογία από τα ερωτηματολόγια ποιότητας ζωής που σχετίζονται με την φυσική κατάσταση τα οποία συμπληρώνουν οι ασθενείς, η βελτίωση της λειτουργίας της καρδιάς όπως αυτή αποτυπώνεται από την ολική επιμήκη παραμόρφωση (GLS) και η αύξηση της απόστασης που διανύουν οι ασθενείς κατά την διάρκεια της δοκιμασίας βαδίσματος διάρκειας 6 λεπτών (6MWT) (ClinicalTrials.gov, 2023).

Τόσο η CAEL101-301 όσο και η CAEL101-302 βρίσκονται σε εξέλιξη και αναμένεται να τερματιστούν τέλος του 2024 και αρχές του 2025, αντίστοιχα.

**Πίνακας 4.** Επισκόπηση των κλινικών μελετών για το anselamimab.

Αναγνωριστικό μελέτης - Κατάσταση	Φάση	Τίτλος μελέτης	Ενταγμένοι ασθενείς	Αποτελέσματα	Ανεπιθύμητα συμβάντα
CAEL101-101 (NCT02245867) – Ολοκληρωμένη	I	Μια φάσης Ia/Ib μελέτη του χειμερινού, ενάντια των ινιδίων, μονοκλωνικού αντισώματος 11-1F4 σε ασθενείς με AL Αμυλοείδωση	22	Μη επίτευξη μέγιστης ανεκτής δόσης Χρόνος ημιζωής CAEL101 10-16 μέρες Καρδιακή ανταπόκριση 67%, νεφρική ανταπόκριση 20%	Σοβαρότητας επιπέδου $\geq 3$  Κνησμός (12,5%) Περικαρδιακή συλλογή (5,3%)
CAEL101-203 (NCT04304144) – Σε εξέλιξη	II	Μια φάσης II, ανοιχτής επισημάνσης, πολυκεντρική, εξακρίβωσης δόσης μελέτη για να αξιολογήσει την ασφάλεια και ανεκτικότητα	Σε εξέλιξη	-	-

		του CAEL101 σε ασθενείς με AL Αμυλοείδωση			
CAEL101-301 (NCT04504825) – Σε εξέλιξη	III	Μια φάσης III, διπλά τυφλή, πολυκεντρική μελέτη για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του CAEL101 και της θεραπείας των πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών έναντι του εικονικού φαρμάκου και της θεραπείας των πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών σε μη θεραπευμένους ασθενείς με AL Αμυλοείδωση σταδίου IIIβ κατά Mayo.	Σε εξέλιξη	-	-
CAEL101-302 (NCT04512235) – Σε εξέλιξη	III	Μια φάσης III, διπλά τυφλή, πολυκεντρική μελέτη για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του CAEL101 και της θεραπείας των πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών έναντι του εικονικού φαρμάκου και της θεραπείας των πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών σε μη θεραπευμένους ασθενείς με AL Αμυλοείδωση σταδίου IIIα κατά Mayo.	Σε εξέλιξη	-	-

### 3.2 Μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του αμυλοειδούς στην ATTR Αμυλοείδωση

#### A) PRX004

Στην σχετιζόμενη με την τρανσθυρετίνη Αμυλοείδωση, τα καινοτόμα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του αμυλοειδούς χρησιμοποιούν κοινή προσέγγιση, εστιάζοντας στην δομή των μορίων στο χώρο και πιο συγκεκριμένα, στοχεύουν σε συγκεκριμένους επίτοπους που είναι δυσπρόσιτοι στο TTR αμυλοειδές αλλά εκτεθειμένο στα μονομερή ή τις μη φυσικές διαμορφώσεις του TTR αμυλοειδούς. Αυτή η προσέγγιση επιτρέπει την αποκλειστική στόχευση των αμυλοειδογενών πρωτεϊνών ενώ οι υπόλοιπες πρωτεΐνες διατηρούν την φυσιολογική τους λειτουργία (Hosoi et al., 2016). Ακολουθώντας τα παραπάνω, έγιναν πειράματα σε ποντίκια τα οποία εμβολιάστηκαν με το πεπτίδιο TTR 89-97, το κρυπτότοπο για

το οποίο στόχος ήταν να αναγνωριστούν ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα. Τα μονοκλωνικά αντισώματα που αναγνωρίστηκαν ήταν 4 για τα οποία παρατηρήθηκε ότι συνδέονται ειδικά με τον επιλεγμένο κρυπτότοπο σε μονομερή και μη φυσικές διαμορφώσεις του TTR αμυλοειδούς και καταστέλλουν τον σχηματισμό των TTR ινιδίων. Επίσης, τα συγκεκριμένα αντισώματα συνδέονται με το φθορίζοντα σημασμένο αμυλοειδές τρανσθυρετίνης, στοχεύοντας το για φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα και εναποθέσεις TTR αμυλοειδούς στον καρδιακό ιστό ασθενών με ATTR Αμυλοείδωση, χωρίς να αλληλοεπιδρούν με άλλους τύπους αποθέσεων αμυλοειδούς ή τον φυσιολογικό ιστό (Higaki et al., 2016).

Ένα από τα 4 χημικά μονοκλωνικά αντισώματα, χωρίς να διευκρινίζεται ποιο από την Prothena Biosciences Ltd. που ήταν και ο χορηγός, τροποποιήθηκε ώστε να είναι κατάλληλο για τον άνθρωπο και δοκιμάστηκε ως PRX004 σε μια μη ελεγχόμενη, διεθνή, πολυκεντρική κλινική μελέτη φάσης I (NCT03336580) (ClinicalTrials.gov, 2020). Η παραπάνω μελέτη είχε σχεδιασμό κλιμάκωσης δόσης και ο στόχος ήταν να αξιολογήσει την ασφάλεια, ανεκτικότητα, φαρμακοκινητική και ανοσογονικότητα του PRX004 (Suhr et al., 2021). Ο πληθυσμός στόχος της μελέτης αφορούσε ασθενείς με κληρονομούμενη σχετιζόμενη με την τρανσθυρετίνη Αμυλοείδωση (ATTRh). Στην μελέτη επιτρεπόταν ταυτόχρονη θεραπεία με σταθεροποιητές των TTR τετραμερών όπως η ταφαμίδη (tafamidis) και το diflunisal. Αντίθετα, κριτήριο αποκλεισμού για την μελέτη ήταν η πρόσφατη ή προκείμενη μεταμόσχευση νεφρού και η πρόσφατη έκθεση σε παράγοντες σίγασης των TRR όπως η πατισιράνη (patisirán) και η ινοτερσένη (inotersen). Η μελέτη περιλάμβανε φάση κλιμάκωσης δόσης με σχεδιασμό 3+3 όπου ερευνήθηκαν 3 διαφορετικές εγχύσεις του PRX004 σε δόσεις μεταξύ 0,1 και 30 mg/kg, σε διάστημα 28 ημερών μεταξύ τους, η οποία ακολουθούταν από μια φάση επέκτασης και μια επέκταση μακράς διάρκειας μέχρι να συμπληρωθούν 15 εγχύσεις. Από τους συνολικά 21 ασθενείς που ολοκλήρωσαν την φάση κλιμάκωσης δόσης, 17 συνέχισαν στην μακράς διάρκειας επέκταση.

Στην μελέτη δεν σημειώθηκαν σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα σχετιζόμενα με την θεραπεία. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα που ξεπέρασαν το 10% των ασθενών περιλάμβαναν πτώση, αναιμία, λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού πόνο στην πλάτη, τάση για έμετο, διάρροια και αϋπνία. Όσον αφορά το φαρμακοκινητικό προφίλ του φαρμάκου, αυτού ήταν σε αντιστοιχία με το αντίστοιχο των IgG1 μονοκλωνικών αντισωμάτων. Παρά το γεγονός ότι η μελέτη δεν σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα του PRX004, πρώιμα δεδομένα δημοσιοποιήθηκαν για 7 ασθενείς. Και οι 7 εμφάνισαν βελτιωμένη εικόνα της ολικής επιμήκους παραμόρφωσης (GLS) ενώ 3/7 βελτίωση του βαθμού της νεφρικής βλάβης (NIS). Τέλος, και 7 ασθενείς φαίνεται να έχουν καθυστέρηση της πρόοδου νόσου με βάση τα δεδομένα φυσικής ιστορίας (Suhr et al., 2021). Η μελέτη τερματίστηκε τον Ιούλιο του 2020 λόγω της πανδημίας του COVID-19 (ClinicalTrials.gov, 2020).

Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα, μια νέα μελέτη φάσης III βρίσκεται υπό σχεδιασμό από την νέα φαρμακευτική που ανέλαβε την περαιτέρω ανάπτυξη του φαρμάκου (NovoNordisk, 2021).

## **B) NI006**

Για την θεραπευτική της σχετιζόμενης με την τρανσθυρετίνη Αμυλοείδωση έχει αναπτυχθεί ένα ακόμη μονοκλωνικό αντίσωμα, το NI006. Το συγκεκριμένο αντίσωμα προέρχεται από το ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα NI301A το οποίο αναπτύχθηκε μετά από διαλογή στις ανθρώπινες βιβλιοθήκες των Β λεμφοκυττάρων μνήμης, και είχε ως αποτέλεσμα την παραγωγή μιας βιβλιοθήκης από αντισώματα που συνδέονται στο TTR αμυλοειδές (Michalon et al., 2021). Τα αντισώματα αυτά εμφανίζουν υψηλή συγγένεια με το TTR αμυλοειδές, δραστηριότητα αφαίρεσης αμυλοειδούς και απουσία σύνδεσης με τις φυσιολογικές δομές των TTR ινιδίων (Michalon et al., 2021). In vivo δεδομένα από πειράματα σε ποντίκια, έδειξαν ότι το NI301A στοχεύει σε TTR αμυλοειδές τόσο άγριου τύπου (ATTRwt) όσο και κληρονομούμενο (ATTRh) και είχε την δυνατότητα να αφαιρεί εναποθέσεις ATTR από τον καρδιακό ιστό αυτών (Michalon et al., 2021). Η αυστηρή επιλεκτικότητα του μονοκλωνικού αντισώματος στις παθολογικές διαμορφώσεις του TTR αμυλοειδούς, οφείλεται στην ικανότητα του να αναγνωρίζει συγκεκριμένο αντιγονικό επίτοπο, το οποίο δεν είναι προσβάσιμο στις φυσιολογικές δομές των TTR αλλά αποκαλύπτεται μετά την παθολογική αναδίπλωση των β-πυκνωτών επιφανειών του αμυλοειδούς σχηματίζοντας μία θηλιά που προεξέχει από τον πυρήνα του αμυλοειδούς (Michalon et al., 2021). Η πρόσδεση του NI003A στις εναποθέσεις TTR αμυλοειδούς στην καρδιά προκαλεί την αφαίρεση τους από τους νεκρωμένους ιστούς μέσω φαγοκύτωσης με την βοήθεια των μακροφάγων (Michalon et al., 2021).

Η κλινική ανάπτυξη του μονοκλωνικού αντισώματος NI301A, το οποίο ως φαρμακευτικό προϊόν έλαβε την ονομασία NI006, ξεκίνησε με μια φάσης I κλινική μελέτη (NCT04360434). Πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή και με κλιμάκωση δόσης κλινική δοκιμή που συνδύαζε φάσεις μοναδικής και πολλαπλής ανοδικής δόσης (ClinicalTrials.gov, 2023). Στην φάση της μοναδικής ανοδικής δόσης, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μοναδική έγχυση NI006 ή εικονικού φαρμάκου με αναλογία 2 προς 1, αντίστοιχα. Στο σύνολο, 40 ασθενείς με ATTRwt ή ATTRh καρδιομυοπάθεια και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια έλαβαν είτε NI006 είτε εικονικό φάρμακο κάθε 4 εβδομάδες για 4 μήνες. Στην συνέχεια, οι ασθενείς εντάχθηκαν σε 6 διαφορετικές κούρτες και λάμβαναν ανοδικές δόσεις θεραπείας που εκτείνονταν από 0,3 μέχρι και 60 mg/kg. Μετά από 4 εγχύσεις, οι ασθενείς μετέβησαν στην ανοιχτού τύπου φάση επέκτασης της μελέτης όπου έλαβαν 8 εγχύσεις με NI006 με κλιμακωτή αύξηση της δόσης. Στα πλαίσια της μελέτης, εκτιμήθηκε η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική του NI006 (Garcia-Pavia et al., 2023).

Από το σύνολο των 40 ασθενών, 27 τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος του NI006 ενώ οι υπόλοιποι 13 έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 72 έτη ενώ 39 από αυτούς ήταν άντρες. Επιπρόσθετα, 33 από τους ασθενείς έπασχαν από ATTRwt καρδιομυοπάθεια, ενώ 36 από τους 40, λάμβαναν ταφαμιδίδη (tafamidis), με μέση διάρκεια θεραπείας τους 7 μήνες. Κύριο καταληκτικό σημείο για την μελέτη ήταν τα ανεπιθύμητα συμβάντα μετά την έναρξη της θεραπείας, ενώ στα δευτερεύοντα εντοπιζόταν διάφορες μετρήσεις φαρμακοκινητικής. Ωστόσο, στην μελέτη διατυπώθηκαν και άλλα διερευνητικά καταληκτικά σημεία που είχαν να κάνουν με την ανοσογονικότητα, το αμυλοειδικό φορτίο μέσα από απεικονιστικές μεθόδους, τη δοκιμασία βαδίσματος διάρκειας 6 λεπτών, το ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής και

την αποτελεσματικότητα της θεραπείας στις τιμές του NT-proBNP και τροπονίνης 4 και 12 μήνες από την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος του υπό έρευνα φαρμάκου φαίνεται να είχαν πιο προχωρημένο νόσο σε σχέση με τους αντίστοιχους στο εικονικό φάρμακο. Η συνέπεια των ασθενών με το πρωτόκολλο ήταν καλή καθώς 34 ασθενείς έλαβαν και τις 4 δόσεις φαρμάκου ενώ 34 από τους 35 ασθενείς που ολοκλήρωσαν την φάση ανοδικής δόσης συνέχισαν στην φάση επέκτασης του πρωτοκόλλου. Η χρήση του υπό έρευνα φαρμάκου δεν συσχετίστηκε με ανεπιθύμητα συμβάντα. Κατά την διάρκεια της φάσης ανοδικής δόσης, 37 από τους 40 ασθενείς είχαν τουλάχιστον ένα ανεπιθύμητο συμβάν. Τα περισσότερα ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν ήπιας ή μέτριας έκτασης και συνήθως ανεξάρτητα από την δοσολογία του φαρμάκου. Παράλληλα, η πρόοδος της νόσου ήταν υπεύθυνη και για τους δύο θανάτους που συνέβησαν κατά την φάση της ανοδικής δόσης (Garcia-Pavia et al., 2023).

Τα συχνότερα ανεπιθύμητα συμβάντα που παρατηρήθηκαν ήταν καρδιακή ανεπάρκεια και αρρυθμίες, ευρήματα συμβατά με τα χαρακτηριστικά του υπό έρευνα πληθυσμού. Η συχνότητα και το είδος των ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν παρόμοιο ανάμεσα στις κούρτες διαφορετικών δόσεων. Μόλις 3 ασθενείς, υπέστησαν επεισόδιο του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών με ταυτόχρονη αύξηση των επιπέδων των καρδιακών βιοδεικτών, ωστόσο η επικινδυνότητα των επεισοδίων ήταν χαμηλή. Ο αριθμός των ανεπιθύμητων συμβάντων που αφορούσε το μυοσκελετικό σύστημα αυξανόταν παράλληλα με την αύξηση της δόσης, ωστόσο η πλειοψηφία τους ήταν ήπια και εύκολα αντιμετωπίσιμα. Παρόλα αυτά, είχαν ως αποτέλεσμα ένας ασθενής να αποσυρθεί από την μελέτη ενώ ένας ακόμη ασθενής απέσυρε την συγκατάθεση του λόγω των ανεπιθύμητων συμβάντων αυτών. Άλλα ανεπιθύμητα συμβάντα που οδήγησαν σε απόσυρση ασθενών από την μελέτη ήταν η σχετιζόμενη με το φάρμακο θρομβοπενία για έναν ασθενή και η μόλυνση από COVID-19 για άλλους τρεις ασθενείς (Garcia-Pavia et al., 2023).

Η εικόνα φαρμακοκινητικής του NI006 ήταν σε συμφωνία με τα IgG μονοκλωνικά αντισώματα με χρόνο ημιζωής μεταξύ 15,5 και 19,2 ημερών, ενώ δεν ανιχνεύτηκαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου στο αίμα των ασθενών (Garcia-Pavia et al., 2023).

Όσον αφορά τις εναποθέσεις αμυλοειδούς, μετά από 4 μήνες θεραπείας παρατηρήθηκε μείωση τόσο της πρόσληψης ιχνηθέτη της καρδιάς κατά το σπινθηρογράφημα όσο και του εξωκυττάριου όγκου κατά την μαγνητική τομογραφία. Τα παραπάνω αποτελούν υποκατάστατους δείκτες του φορτίου των εναποθέσεων αμυλοειδούς στο όργανο της καρδιάς. Η μείωση αυτή έγινε παραπάνω αισθητή μετά από 12 μήνες συνεχιζόμενης θεραπείας με NI006. Αντίθετα, στους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, οι παραπάνω δείκτες είχαν αυξητική τάση μέχρι την μετάβαση στην φάση επέκτασης όπου η θεραπεία με το υπό έρευνα φάρμακο είχε ως αποτέλεσμα τον περιορισμό τους. Παράλληλα, αντίστοιχη μείωση παρατηρήθηκε και στις τιμές των βιοδεικτών της καρδιάς NT-proBNP και τροπονίνη T, η οποία μάλιστα ήταν ανάλογη και της δοσολογίας. Από τα δεδομένα της δοκιμασίας βαδίσματος διάρκειας 6 λεπτών και τα ερωτηματολόγια συμπλήρωσης των ασθενών δεν προέκυψαν σημαντικά συμπεράσματα, παρατηρήθηκε ωστόσο αυξητική τάση στην βαθμολογία των ασθενών για την ποιότητα ζωής τους ανεξάρτητα από το ύψος της δόσης με την οποία θεραπευόντουσαν (Garcia-Pavia et al., 2023).

Τα παραπάνω αποτελέσματα της μελέτης ανέδειξαν την ασφάλεια του NI006 σε ασθενείς με ATTR καρδιομυοπάθεια και υποστηρίζουν την περαιτέρω κλινική διερεύνηση του φαρμάκου στην θεραπευτική της συγκεκριμένης κατηγορίας ασθενών.

### **3.3 Μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του αμυλοειδούς σε AL και ATTR Αμυλοείδωση**

#### **A) Dezamizumab**

Ένα ακόμη μονοκλωνικό αντίσωμα που ερευνήθηκε ως προς την ικανότητα του να αναγνωρίζει τις εναποθέσεις αμυλοειδούς και να οδηγεί στην αποδόμηση τους ήταν το dezamizumab, με την ιδιαιτερότητα ότι το συγκεκριμένο μονοκλωνικό έχει την ικανότητα να συνδέεται σε κάθε αμυλοειδές ανεξάρτητα από την πρωτεΐνη από την οποία προέρχεται. Αυτό συμβαίνει διότι το dezamizumab αναγνωρίζει το αμυλοειδές συστατικό P (SAP) του ορού (Pepys et al., 1979). Πρόκειται για μια πρωτεΐνη που βρίσκεται στον φυσιολογικό ορό και συμμετέχει σε όλες τις εναποθέσεις αμυλοειδούς ανεξαρτήτου προέλευσης. Η θεραπεία με το μονοκλωνικό αντίσωμα dezamizumab περιλαμβάνει την ελάττωση του SAP από το πλάσμα με την βοήθεια ενός άλλου φαρμάκου, του miridesap (CPHPC). Το miridesap (GSK2315698) είναι ένας ανταγωνιστικός αναστολέας του SAP που προσδένεται στα ινίδια του αμυλοειδούς, ο οποίος έχει την δυνατότητα να διασπά το SAP σε διμερή μόρια τα οποία ταχύτατα καθαρίζονται από τους νεφρούς με αποτέλεσμα να ελαττώνονται τα επίπεδα της πρωτεΐνης που κυκλοφορούν στο αίμα (Pepys et al., 2002). Η ασφάλεια, ανεκτικότητα, φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική του miridesap έχει ερευνηθεί τόσο σε υγιείς εθελοντές (NCT01323985, NCT02953808) όσο και ασθενείς με συστηματική Αμυλοείδωση (NCT01406314). Πρόκειται για μελέτες φάσεις I που έχουν ολοκληρωθεί και τα αποτελέσματα τους έδειξαν απουσία ανεπιθύμητων συμβάντων σχετιζόμενων με την θεραπεία ενώ η ελάττωση του SAP στην κυκλοφορία εξαρτιόταν από την δόση του φαρμάκου (Gillmore et al., 2010; Ino et al., 2019). Η SAP πρωτεΐνη που παραμένει στο αμυλοειδές μετά την δράση του miridesap γίνεται στόχος θεραπευτικών IgG αντι-SAP μονοκλωνικών αντισωμάτων (dezamizumab). Η ενεργοποίηση του συστήματος του συμπληρώματος από τα μονοκλωνικά IgG αντι-SAP αντισώματα οδηγεί σε αποδόμηση των αποθέσεων αμυλοειδούς μέσω της προσέλκυσης μεγάλου αριθμού μακροφάγων που συγχωνεύονται σε τεράστια πολυπύρηννα κύτταρα που απορροφούν το αμυλοειδές (Bodin et al., 2010).

Το αντι-SAP αντίσωμα dezamizumab σε συνδυασμό με το miridesap δοκιμάστηκαν για πρώτη φορά σε μια ανοιχτού τύπου, με κλιμάκωση δόσης, φάσης I κλινική μελέτη (NCT01777243) που είχε στόχο να αξιολογήσει την ασφάλεια και φαρμακοκινητική δράση του συνδυασμού (Richards et al., 2015b). Στην μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με διάφορους τύπους συστηματικής Αμυλοείδωσης οι οποίοι είχαν συμμετοχή του ήπατος και/ή του σπλήνα στην νόσο. Αντίθετα, για λόγους ασφαλείας εξαιρέθηκαν από την μελέτη ασθενείς με συμμετοχή της καρδιάς. Το πρώτο μέρος της μελέτης έλαβε χώρα σε ένα μόνο κέντρο και στους ασθενείς

χορηγούταν από 0,1 έως 30 mg/kg dezamizumab ενδοφλεβίως. Η χορήγηση της θεραπείας ήταν μοναδική για τους ασθενείς, οι οποίοι τελούσαν υπό παρακολούθηση 42 ημερών από την ημέρα της δόσης. Συνολικά 15 ασθενείς θεραπεύτηκαν με το συγκεκριμένο πρωτόκολλο, μεταξύ των οποίων 8 έπασχαν από AL Αμυλοείδωση. Η μελέτη ξεκίνησε τον Ιούνιο του 2013 και ολοκληρώθηκε τον Σεπτέμβριο του 2014. Τα αποτελέσματα έδειξαν απουσία σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων (Richards et al., 2015b). Οι περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν περισσότερα από 200 mg dezamizumab είχαν σχετιζόμενα με την έγχυση συμπτώματα όπως μεταξύ άλλων πονοκέφαλος, αίσθημα ζέστης, αυξομειώσεις στον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση, ναυτία, διάρροια και κοιλιακό άλγος. Παρόλα αυτά οι συγκεκριμένες εκδηλώσεις ήταν ήπιας έκτασης και μικρής διάρκειας με αποτέλεσμα να εκλείπουν σε ένα χρονικό διάστημα 12 ωρών από το πέρας της έγχυσης. Η δόση των 200 mg και άνω συνοδεύτηκε επίσης από μία αντίδραση του οργανισμού που περιλάμβανε απότομη αύξηση της ιντερλευκίνης 6 και 8 στον ορό, αύξηση της C- αντιδρώσας πρωτεΐνης και του αμυλοειδούς συστατικού P (SAP), και έναν σύντομο διπλασιασμό των ουδετερόφιλων στο περιφερικό αίμα στις 24 ώρες από την έγχυση. Οι μετρήσεις φαρμακοκινητικής έδειξαν ταχεία ελάττωση του SAP στην κυκλοφορία ως αποτέλεσμα της χορήγησης του miridesar καθώς και άμεση έκλειψη του dezamizumab από την κυκλοφορία και ελάττωση του συμπληρώματος στον ορό, συμβατή με την άμεση απόσυρση του μονοκλωνικού αντισώματος από τις αποθέσεις αμυλοειδούς και την ενεργοποίηση του κλασικού μονοπατιού του συμπληρώματος. Παρά το γεγονός ότι η μελέτη δεν είχε σχεδιαστεί για να εξετάσει την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού, παρακολούθηθηκε το φορτίο αμυλοειδούς στους ασθενείς και μετά από 45 περίπου μέρες από την μοναδική έγχυση του φαρμάκου, υπήρχαν ενδείξεις μείωσης της ηπατικής ακαμψίας μέσω ελαστογραφίας, μείωση του εξωκυττάριου όγκου του ήπατος μέσω μαγνητικής τομογραφίας και μείωση του αμυλοειδικού φορτίου σε ήπαρ, νεφρούς και λεμφαδένες μέσω κατάλληλου σπινθηρογραφήματος (Richards et al., 2015b).

Το δεύτερο σκέλος της μελέτης αποτελούταν από προσαρμοστική επέκταση της δόσης, αξιολογώντας μέχρι και 3 θεραπείες με dezamizumab σε χρονικά διαστήματα τουλάχιστον δύο μηνών ώστε να ερευνηθεί η επίδραση της δόσης στην απόκριση του ασθενή. Λόγω της αποδεκτής εικόνας ασφάλειας που έδειξε το πρώτο σκέλος της μελέτης για τον συνδυασμό, σε αυτό το δεύτερο σκέλος γίνονταν αποδεκτοί ασθενείς με καρδιακή Αμυλοείδωση. Παρόλα αυτά, από την μελέτη εξαιρούνταν όσοι είχαν κατηγοριοποιηθεί σε NYHA III ή NYHA IV καρδιακή συμμετοχή, όσοι είχαν προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατο ιστορικό συγκοπτικού επεισοδίου είτε NT-proBNP μεγαλύτερο του 1800 ng/L. Στους 15 ασθενείς του πρώτου σκέλους, προστέθηκαν ακόμη 8, επομένως το σύνολο των ασθενών που αξιολογήθηκαν ήταν 23, από τους οποίους 12 έπασχαν από AL Αμυλοείδωση και ακόμη 3 από ATTR Αμυλοείδωση (Richards et al., 2018). Αθροιστικά, 48 εγχύσεις πραγματοποιήθηκαν σε αυτό το δεύτερο σκέλος της μελέτης. Συνολικά, έλαβαν χώρα τρία σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα τα οποία διακρίθηκαν σε αρτηριακή υπόταση, ταχυκαρδία και μικρής διάρκειας αύξηση της κρεατινίνης του ορού στον ένα ασθενή. Ο δεύτερος ασθενής εμφάνισε δερματική διαταραχή με την μορφή εξανθήματος ενώ ο τρίτος ένα επεισόδιο κολπικής μαρμαρυγής που επιλύθηκε αυθόρμητα, ενώ και ο ίδιος είχε αντίστοιχο ιστορικό. Σε δόσεις μεγαλύτερες ή ίσες

των 600 mg παρατηρήθηκαν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση και είτε ήπιας είτε μέτριας έκτασης κνίδωση και εξάνθημα. Οι μελέτες φαρμακοκινητικής επιβεβαίωσαν τις παρατηρήσεις από το πρώτο σκέλος της μελέτης, με την συγκέντρωση του dezamizumab να ελαττώνεται άμεσα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με βαρύ φορτίο αμυλοειδούς και ελάχιστο συμπλήρωμα. Οι απεικονιστικές μέθοδοι είχαν παρόμοια ευρήματα με το πρώτο σκέλος της μελέτης, με την σημείωση ότι ακόμα μεγαλύτερες ήταν οι μειώσεις μετά από υψηλές δόσεις dezamizumab. Παρατηρήθηκε επίσης ότι η απομάκρυνση του αμυλοειδούς από τους νεφρούς έγινε ταχύτερα συγκριτικά με άλλα όργανα. Όσον αφορά τους 6 ασθενείς με καρδιακή Αμυλοείδωση, 3 έπασχαν από Αμυλοείδωση ελαφράς αλυσίδας και οι υπόλοιποι 3 από σχετιζόμενη με την τρανσθυρετίνη Αμυλοείδωση. Σε 4 περιπτώσεις ανάμεσα στους ασθενείς αυτούς σημειώθηκε ένας σύντομος πενταπλασιασμός της συγκέντρωσης του NT-proBNP στον ορό που διήρκησε περίπου μία εβδομάδα και θεωρήθηκε ότι υποδηλώνει την πρόσδεση-αλληλεπίδραση του μηχανισμού στόχου στην καρδιά. Παρόλα τα παραπάνω, δεν παρατηρήθηκε αλλαγή τόσο στη μάζα της αριστερής κοιλίας μέσω μαγνητική τομογραφίας όσο και στην πρόσληψη DPD (3,3,-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid), ενός άλλου βιοδείκτη του φορτίου του αμυλοειδούς στα όργανα, μέσω σπινθηρογραφήματος (Richards et al., 2018).

Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα, σχεδιάστηκε μια δεύτερη μεγαλύτερη μελέτη με επαναλαμβανόμενες εγχύσεις dezamizumab σε συχνότερα διαστήματα για να αξιολογηθεί η ασφάλεια του συνδυασμού του dezamizumab με το miridesap σε μεγαλύτερο μέγεθος πληθυσμού και να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού έναντι της καρδιακής Αμυλοείδωσης (NCT03044353). Πρόκειται για μια ανοιχτής επισημάνσης με ένα σκέλος θεραπείας μελέτη φάσης II που είχε ως στόχο να αξιολογήσει τις μηνιαία επαναλαμβανόμενες εγχύσεις του αντι-SAP συνδυασμού σε ασθενείς με δυσλειτουργία της καρδιάς που οφειλόταν στην συμμετοχή της στην Αμυλοείδωση (A. Wechalekar et al., 2022). Η μελέτη σχεδιάστηκε να συμπεριλάβει 3 κοόρτες ασθενών. Στην πρώτη ανήκαν ασθενείς με ATTR καρδιακή Αμυλοείδωση είτε άγριου τύπου είτε κληρονομούμενη, στην δεύτερη ασθενείς με AL Αμυλοείδωση με συμμετοχή της καρδιάς οι οποίοι είχαν ήδη επιτύχει “πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)” σε προηγούμενη χημειοθεραπεία και δεν έχριζαν νέας θεραπείας έναντι του πλασματοκυτταρικού κλώνου κατά την ένταξη τους στην μελέτη, ενώ στην τρίτη, νέες διαγνώσεις AL Αμυλοείδωσης με καρδιακή συμμετοχή Mayo II ή Mayo IIIa. Από την μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με NT-proBNP μεγαλύτερο των 8500 ng/L καθώς και όσοι είχαν Qtc interval > 500 ms. Το χρονοδιάγραμμα της μελέτης για κάθε ασθενή αποτελούταν από ένα διάστημα εξετάσεων διαλογής προτού την έναρξη της θεραπείας διάρκειας 6 εβδομάδων, το διάστημα της χορήγησης της θεραπείας όπου θα περιλάμβανε έως και 6 εγχύσεις, και παρακολούθηση του ασθενή στα συγκεκριμένα χρονικά σημεία των 8 εβδομάδων, 6 μηνών και 12 μηνών μετά το πέρας της θεραπείας (Wechalekar et al., 2022).

Κάθε θεραπεία αποτελούταν από μια αρχική ελάττωση του SAP στην κυκλοφορία σε συγκεκριμένα επίπεδα μέσω της ενδοφλέβιας έγχυσης του miridesap η οποία γινόταν 48 ώρες πριν την θεραπεία με το dezamizumab και μπορούσε να επαναληφθεί μέχρι και 72 ώρες μετά,



ακολουθούμενη από έγχυση του dezamizumab, η οποία με την σειρά της συνοδευόταν από υποδόριες ενέσεις του miridesap μέχρι και 3 φορές ημερησίως ανάλογα την νεφρική λειτουργία και για έως 11 ημέρες. Η δόση των 600 mg χρησιμοποιήθηκε ως η αρχική δόση για να μειώσει τον κίνδυνο αιμοδυναμικών διαταραχών από τις σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Η έγχυση του dezamizumab πραγματοποιούνταν σε δύο δόσεις λόγω των αποτελεσμάτων της προηγούμενης φάσης I μελέτης που έδειξε πιθανή συσχέτιση της εμφάνισης των σχετιζόμενων με το dezamizumab δερματικών εξανθημάτων με την μέγιστη συγκέντρωση (Cmax) του αντισώματος στον ορό (Richards et al., 2018). Η κλιμάκωση της δόσης σε επόμενες θεραπείες εκτιμήθηκε σε κάθε περίπτωση ξεχωριστά μέχρι την μέγιστη δόση των 1200 mg τα οποία διαχωρίζονταν σε δύο εγχύσεις διάρκειας 6 με 8 ώρες η καθεμία και είχαν απόσταση 48 ωρών (A. Wechalekar et al., 2022).

Κύρια καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν η αλλαγή στην μάζα της αριστερής κοιλίας με την πάροδο του χρόνου από την τιμή αναφοράς μέχρι τις 8 εβδομάδες μετά το πέρας της θεραπείας και τα δεδομένα κλινικής ασφάλειας του συνδυασμού που προκύπταν από το σύνολο των ανεπιθύμητων συμβάντων, τα ζωτικά σημεία, το ηλεκτροκαρδιογράφημα, την παρακολούθηση της καρδιάς και το ηχοκαρδιογράφημα, μέχρι το διάστημα των 8 εβδομάδων μετά την θεραπεία. Επίσης κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η επίπτωση και η σοβαρότητα των δερματικών εξανθημάτων όπως αυτά καθορίζονταν από τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για τα Ανεπιθύμητα Συμβάντα (CTCAE). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν διερεύνηση των εξανθημάτων σχετιζόμενων με την αντι-SAP θεραπεία μέσω ιστοπαθολογικής και ανοσοϊστοχημικής εξέτασης, των χαρακτηρισμό της φαρμακοκινητικής του dezamizumab, αξιολόγηση των αλλαγών των βιοδεικτών στην κυκλοφορία και της φαρμακοδυναμικής τους επίδρασης και αξιολόγηση των απεικονιστικών δεικτών που σχετίζονταν με δυσλειτουργία της καρδιάς μέσω μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς και ηχοκαρδιογραφήματος (A. Wechalekar et al., 2022).

Η ένταξη των ασθενών ξεκίνησε αρχικά για τις δύο πρώτες κοόρτες με αποτέλεσμα να μην εισαχθούν καθόλου ασθενείς στην τρίτη λόγω πρόωρου τερματισμού της μελέτης. Στο σύνολο, στην μελέτη εντάχθηκαν 7 ασθενείς, 6 με ATTR Αμυλοείδωση στην πρώτη κοόρτη και 1 με AL Αμυλοείδωση στην δεύτερη (A. Wechalekar et al., 2022) Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 73,3 έτη. Οι 6 ασθενείς της πρώτης κοόρτης έλαβαν μεταξύ τριών και έξι δόσεων dezamizumab με το συνολικό φορτίο να υπολογίζεται μεταξύ 3000 και 6000 mg για τον κάθε ασθενή. Η παρουσία αντι-dezamizumab αντισωμάτων ήταν φανερή τόσο σε διάστημα 8 εβδομάδων και επέμενε ακόμα και σε διάστημα 6 μηνών για όλους τους ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον 4 θεραπείες. Παρατηρήθηκε ότι ο ρυθμός σχηματισμού αντισωμάτων για το φάρμακο ήταν υψηλότερος του αναμενομένου (Vaisman-Mentesh et al., 2020). Παρόλα αυτά, η σημασία των συγκεκριμένων αντισωμάτων και η πιθανή τους επίδραση στην βιοδιαθεσιμότητα, φαρμακοκινητική, αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του dezamizumab δεν κοινοποιήθηκαν (Nuvolone et al., 2022).

Όσον αφορά τα ανεπιθύμητα συμβάντα σχετιζόμενα με την θεραπεία, τέτοια έλαβαν χώρα σε 6 από τους 7 ασθενείς που εντάχθηκαν στην μελέτη, με συχνότερο την εμφάνιση εξανθήματος

με ταυτόχρονη ένδειξη λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας μετά από βιοψία. Συνάμα, σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν έλαβε χώρα στον ασθενή με AL Αμυλοείδωση μετά την αρχική δόση του dezamizumab, όπου εμφάνισε αορτίτιδα (A. Wechalekar et al., 2022). Τέλος, τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας δεν έδειξαν σημαντική αλλαγή στην μάζα της αριστερής κοιλίας, στο πάχος του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας και στον εξωκυττάριο όγκο μέσω μαγνητικής τομογραφίας της καρδιάς. Ίδια κατάληξη είχαν και οι μετρήσεις βιοδεικτών για την λειτουργικότητα της καρδιάς όπως το NT-proBNP, για τους οποίους τα δεδομένα δεν μπόρεσαν να δικαιολογήσουν μοτίβο αλλαγής προς συγκεκριμένη κατεύθυνση (Wechalekar et al., 2022).

Ταυτόχρονα με την παραπάνω μελέτη, έλαβε χώρα και μια δεύτερη ανοιχτής επισήμανσης φάσης I μελέτη (NCT03417830) σε ασθενείς με ATTR καρδιομυοπάθεια (ATTR-CM) για να αξιολογήσει την βιοδιασπορά του σημασμένου με 89-ζιρκόνιο dezamizumab (GSK2398852) στην καρδιά και άλλα όργανα μέσω απεικόνισης με Ποζιτρονική Τομογραφία (PET). Στην συγκεκριμένοι μελέτη, οι ασθενείς μετά την χορήγηση του miridesap για την ελάττωση του SAP, λάμβαναν έως 2 δόσεις μη ραδιενεργά σημασμένου dezamizumab σε συνδυασμό με σημασμένο με 89-ζιρκόνιο dezamizumab, με την πρώτη δόση να φτάνει τα συνολικά 80 mg dezamizumab και την δεύτερη τα 500 mg ενώ κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η πρόσληψη του σημασμένου dezamizumab από την καρδιά όπως αυτή ανιχνευόταν μέσω της Ποζιτρονικής Τομογραφίας (A. Wechalekar et al., 2022). Στην μελέτη συμμετείχαν 2 ασθενείς διαφορετικού φύλου με μέση ηλικία τα 77,5 έτη. Ο πρώτος ασθενής έλαβε και τις δύο δόσεις θεραπείας ενώ ο δεύτερος πραγματοποίησε μόνο την πρώτη λόγο προώρου τερματισμού της μελέτης. Όσον αφορά τα ανεπιθύμητα συμβάντα, αυτά ήταν 8 στο σύνολο, 4 από τα οποία σχετιζόμενα με την θεραπεία. Και σε αυτή την μελέτη, το 1 από τα 4 ανεπιθύμητα συμβάντα σχετιζόμενα με την θεραπεία αφορούσε δερματικό εξάνθημα. Τέλος, η πρόσληψη του ραδιοσημασμένου dezamizumab ήταν μέτρια για τον πρώτο ασθενή και μικρή για τον δεύτερο σύμφωνα με τα αποτελέσματα της Ποζιτρονικής Τομογραφίας (A. Wechalekar et al., 2022).

Η συνέπεια των ανεπιθύμητων συμβάντων σχετιζόμενων με την θεραπεία σε συνδυασμό με την έλλειψη αποτελεσματικότητας των καρδιακών βιοδεικτών είχε ως αποτέλεσμα να τερματιστούν πρόωρα και οι δύο κλινικές μελέτες που ήταν ενεργές (NCT03044353, NCT03417830) ενώ παράλληλα εγκαταλείφθηκε και το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης του συνδυασμού miridesap – dezamizumab για την θεραπευτικής της καρδιακής Αμυλοείδωσης (A. Wechalekar et al., 2022).

## **B) AT-02**

Συνεχίζοντας στην λογική των θεραπειών έναντι αμυλοειδούς ανεξαρτήτου προέλευσης συναντάται το AT-02. Προέρχεται από ένα ραδιοσημασμένο πολυβασικό πεπτίδιο γνωστό ως AT-01, το οποίο συνδέεται με ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις με τις αρνητικά φορτισμένες γλυκοζαμινογλυκάνες και τα ινίδια πρωτεϊνών, δύο κοινά συστατικά των εναποθέσεων

αμυλοειδούς, το οποίο χρησιμοποιείται και για την απεικονιστική ανίχνευση συστηματικής Αμυλοείδωσης (Wall et al., 2020). Το συγκεκριμένο πεπτίδιο ενοποιήθηκε με ένα IgG1 αντίσωμα, σχηματίζοντας το AT-02, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα για την αποδόμηση των εναποθέσεων αμυλοειδούς μέσω της φαγοκυτταρικής οδού (Attralus., 2023). Η κλινική ανάπτυξη του AT-02 βρίσκεται σε εξέλιξη με την πρώτη κλινική μελέτη φάσης I (NCT05521022). Πρόκειται για μια πολυκεντρική, διεθνή μελέτη αποτελούμενη από τρία διακριτά μέρη για να αξιολογήσει την ασφάλεια, ανεκτικότητα και φαρμακοκινητική του AT-02. Στο πρώτο μέρος, όπου η μελέτη είναι παράλληλου σχεδιασμού, διπλά τυφλή και μονοκεντρική, υγιείς εθελοντές ηλικίας από 18 έως 56 ετών, θα τυχαιοποιηθούν να λάβουν μοναδική αυξανόμενη δόση AT-02 ή εικονικού φαρμάκου με την μορφή ενδοφλέβιας έγχυσης. Στο δεύτερο μέρος, η μελέτη γίνεται ανοιχτής επισήμανσης και απευθύνεται σε ασθενείς με συστηματική Αμυλοείδωση, οι οποίοι θα λάβουν μοναδική αυξανόμενη δόση του ερευνητικού φαρμάκου με απώτερο σκοπό να καθοριστεί και η μέγιστη ανεκτή δόση. Στο τρίτο μέρος, η μελέτη παραμένει ανοιχτής επισήμανσης και εξακολουθεί να απευθύνεται σε ασθενείς με συστηματική Αμυλοείδωση, οι οποίοι θα λάβουν πολλαπλές αυξανόμενες δόσεις του AT-02. Κύρια καταληκτικά σημεία της μελέτης είναι η συχνότητα και σοβαρότητα των σχετιζόμενων με την θεραπεία ανεπιθύμητων συμβάντων, η συχνότητα της τοξικότητας περιοριστικής προς την δόση, η συχνότητα και σοβαρότητα των εργαστηριακών τιμών εκτός φυσιολογικών ορίων και η συχνότητα εμφάνισης αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου. Η παραπάνω μελέτη βρίσκεται σε εξέλιξη και αναμένεται να ολοκληρωθεί τον Μάρτιο του 2024 (ClinicalTrials.gov, 2023). Παράλληλα, ο χορηγός της μελέτης “Attralus” αναπτύσσει προκλινικά και άλλους συνδυασμούς του πεπτιδίου με μονοκλωνικά αντισώματα ή μέρη αυτών υπό τις ονομασίες AT-04 και AT-03 (Attralus., 2023).

## **4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

### **4.1 Προοπτικές εξέλιξης της θεραπευτικής της συστηματικής Αμυλοείδωσης**

Η θεραπευτική της συστηματικής Αμυλοείδωσης έχει επιτύχει σπουδαία αποτελέσματα με την πρωτοφανή έγκριση παγκοσμίως τριών φαρμάκων μέσω ενός σχήματος (DaraVCD), γεγονός που έχει αλλάξει την αντιμετώπιση των ασθενών αυτής της κατηγορίας (Nuvolone et al., 2022). Η μη φυσιολογική αναδίπλωση πρωτεϊνών είναι η αιτία για τη συγκεκριμένη νόσο και οι μοριακοί μηχανισμοί πίσω από αυτήν αποτελούν την πηγή για τις ανερχόμενες θεραπείες. Η μείωση της διαθεσιμότητας της μη φυσιολογικά αναδιπλωμένης πρόδρομης πρωτεΐνης, είτε περιορίζοντας την σύνθεση της με χημειοθεραπεία και ανοσοθεραπεία στην AL Αμυλοείδωση, είτε με γονιδιακή αποσιώπηση και επεξεργασία ή σταθεροποίηση του κινητικά ασταθούς τετραμερούς της τρανσθυρετίνης στην ATTR Αμυλοείδωση, είναι η πιο αποτελεσματική μέθοδος που διευρύνει το διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου, την ποιότητα ζωής και την συνολική επιβίωση (Nevone et al., 2020). Ωστόσο, η επάνοδος της λειτουργίας των οργάνων στόχων της νόσου, ειδικότερα της καρδιάς, επιτυγχάνεται σε λιγότερους από τους μισούς

ασθενείς και αποτελεί μια μακροχρόνια διαδικασία που απαιτεί ένα μέσο χρονικό διάστημα 12 μηνών ώστε να επιτευχθεί η καλύτερη δυνατή ανταπόκριση της καρδιάς στο παράδειγμα των ασθενών με AL Αμυλοείδωση (Muchtar, et al., 2021). Οι ασθενείς χωρίς πολύ προχωρημένη επιβάρυνση της καρδιάς έχουν αρκετό χρόνο και μπορούν να επωφεληθούν από την αργή διαδικασία επανόδου των οργάνων μετά την μείωση της πρόδρομου πρωτεΐνης που ευνοεί τον σχηματισμό του αμυλοειδούς. Ωστόσο, δεν ισχύει το ίδιο για τους ασθενείς με σοβαρή επιβάρυνση της καρδιάς καθώς όχι μόνο η προσδοκώμενη συνολική επιβίωση είναι μικρότερη αλλά και το ήδη υπάρχον αμυλοειδικό φορτίο είναι κλινικά σημαντικό και χρήζει αντιμετώπισης. Υπάρχει αισιοδοξία ότι η επιταχυνόμενη αφαίρεση των ινιδίων αμυλοειδούς από τα όργανα θα περιορίσει τις κυτταροτοξικές τους συνέπειες και θα ανοίξει το θεραπευτικό παράθυρο και για ασθενείς με εκτεταμένη νόσο της καρδιάς (Nuvolone et al., 2022). Στην παραπάνω βάση, με μεγαλύτερο ενδιαφέρον αναμένονται τα αποτελέσματα των δύο κλινικών μελετών φάσης III «CAEL101-302» και «CAEL101-301» στην AL Αμυλοείδωση που συνδυάζουν την πρότυπη θεραπεία φροντίδας έναντι του πλασματοκυτταρικού κλώνου με την θεραπεία έναντι του αμυλοειδούς σε πληθυσμούς με προχωρημένη καρδιακή νόσο σταδίου IIIα και IIIβ, αντίστοιχα (NCT04512235 και NCT04504825). Εξίσου σημαντικό είναι το ενδιαφέρον για τα αποτελέσματα της NEOD001-301 (AFFIRM-AL) (NCT04973137), μια μελέτη φάσης III που καλείται να επιβεβαιώσει θετικά αποτελέσματα του σκέλους του birtamimab, από την post hoc ανάλυση υποομάδων της μελέτης NEOD001-CL002 (VITAL) (NCT02312206). Οι παραπάνω μελέτες, εφόσον επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα της συνδυασμένης θεραπείας έναντι πλασματοκυτταρικού κλώνου και αμυλοειδούς, και θα δώσουν νέα προοπτική στην θεραπευτικές επιλογές αυτών των ασθενών.

Οι συνδυασμένες θεραπείες φαρμάκων με διαφορετικούς και συνεργατικούς μηχανισμούς δράσης αποτελούν το μέλλον στην θεραπευτική της συστηματικής Αμυλοείδωσης. Επιπλέον έρευνα είναι απαραίτητη για να αναδείξει τον καλύτερο τρόπο συνδυασμού αποτελεσματικών θεραπειών. Παράλληλα, εξίσου σημαντική είναι και η ανάπτυξη και επικύρωση βιοδεικτών για την ανταπόκριση και πρόοδο της νόσου. Η διαθεσιμότητα κατάλληλων βιοδεικτών για να λειτουργήσουν ως υποκατάστατα καταληκτικά σημεία, θα βελτιώσουν την ποιότητα και θα εκτοξεύσουν τις δυνατότητες των κλινικών μελετών μέσα από πολύπλοκους και καινοτόμους σχεδιασμούς που περιλαμβάνουν καταληκτικά σημεία εστιασμένα στους ασθενείς, οδηγώντας με αυτό το τρόπο σε ταχύτερη και αποτελεσματικότερη κλινική ανάπτυξη φαρμάκων και θεραπειών.

#### **4.2 Ο ρόλος των κλινικών μελετών στην ανάπτυξη μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του αμυλοειδούς**

Διαχρονικά, οι κλινικές μελέτες έχουν οδηγήσει στην ανάδειξη πολλών θεραπευτικών παραγόντων για διάφορους τύπους ασθενειών. Η θεραπευτική της συστηματικής Αμυλοείδωσης όπως έχει διαμορφωθεί σήμερα έχει περάσει από διάφορα στάδια και αποτελεί προϊόν κλινικών μελετών τόσο με θετικά όσο και αρνητικά αποτελέσματα. Μεγάλο μερίδιο σε

αυτό αναλογεί και στις κλινικές μελέτες των διαφόρων μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του αμυλοειδούς. Μέσα από την πλήρωση ή όχι των καταληκτικών τους σημείων και την απάντηση που έδωσαν στα ερευνητικά ερωτήματα που διατύπωσαν, καθόρισαν το πλαίσιο των διαθέσιμων θεραπειών για τους πάσχοντες από την νόσο. Μετά την αναλυτική περιγραφή των κλινικών μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί για την συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων, καλλιεργείται η ανάγκη αναζήτησης τους δικού τους αντίκτυπου στην ανάπτυξη καινοτόμων θεραπειών.

Ξεκινώντας από την θεραπευτική της AL Αμυλοείδωσης, συναντάμε το birtamimab (NEOD001) και το anselamimab (CAEL101). Η πρώτη κλινική μελέτη που συμμετείχε το NEOD001 ήταν μια φάσης I/II μελέτη (NCT01707264) που επιχείρησε να αναδείξει αρχικά την ασφάλεια χορήγησης του φαρμάκου σε ασθενείς με AL Αμυλοείδωση. Για το λόγο αυτό, στην μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με καλή φυσική κατάσταση (ECOG PS: 0 έως 2) και επαρκή λειτουργία των οργάνων, καθώς η μελέτη κατέγραφε την συχνότητα, το είδος και την σοβαρότητα ανεπιθύμητων συμβάντων. Για τον ίδιο λόγο, στην μελέτη έλαβαν μέρος ασθενείς με προσδοκώμενη επιβίωση μεγαλύτερη των τριών μηνών. Παράλληλα, η μελέτη κατέγραφε τις τοξικότητες περιοριστικές προς την αύξηση δόσης ώστε να εξακριβώσει την μέγιστη ανεκτή δόση για την φάση II της μελέτης. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της φαρμακοκινητικής και ανοσογονικότητας ήταν απαραίτητα για την κατανόηση της επίδρασης του ανθρώπινου οργανισμού στο φαρμακευτικό προϊόν αλλά και της τάσης σχηματισμού αντισωμάτων από τον οργανισμό έναντι του φαρμάκου. Τέλος, η αξιολόγηση της αιματολογικής και οργανικής ανταπόκρισης μέσω της μέτρησης βιοδεικτών, αποτέλεσε μια πρώτη δοκιμασία σχετικά με την επάρκεια των δοκιμασμένων δοσολογικών σχημάτων να εμφανίσουν αποτελεσματικότητα. Πράγματι, η μελέτη κατόρθωσε να αποδείξει την ασφάλεια και ανεκτικότητα του birtamimab, συνέλεξε δεδομένα για την φαρμακοκινητική του και τέλος, έδωσε αισιόδοξα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα του στην ανταπόκριση καρδιάς και νεφρού.

Για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, η μελέτη χρησιμοποίησε τους βιοδείκτες NT-proBNP και πρωτεϊνουρία, για την καρδιακή και νεφρική ανταπόκριση αντίστοιχα. Πιο συγκεκριμένα, εισήγαγε την έννοια της «καλύτερης ανταπόκρισης» στους βιοδείκτες αυτούς ως καταληκτικό σημείο και εξέταζε εάν οι ασθενείς είχαν ικανοποιήσει το κριτήριο αυτό έστω μια φορά κατά την διάρκεια της συμμετοχής τους στην μελέτη. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα ασθενείς που έστω και μία φορά εμφάνιζαν μέτρηση ενός από τους δύο βιοδείκτες αρκετή να ικανοποιήσει το κριτήριο για οργανική ανταπόκριση, να θεωρούνται ως ανταποκρινόμενοι στην θεραπεία. Η χρήση της «καλύτερης ανταπόκρισης» ως ερευνητικό καταληκτικό σημείο δημιούργησε ποικίλα προβλήματα στην μετέπειτα κλινική ανάπτυξη του birtamimab και διαδραμάτισε καθοριστικό ρόλο στην έστω και προσωρινή όπως αποδείχθηκε διακοπή της κλινικής του ανάπτυξης.

Αρχικά, η χρήση μιας πρόσκαιρης τιμής ενός βιοδείκτη, ανεξάρτητα από την χρονική στιγμή που αυτή συλλέγεται είχε ως αποτέλεσμα να συλλέγονται οι καλύτερες τιμές των ασθενών σε διαφορετικές για τον καθένα χρονικές στιγμές χωρίς να αποτυπώνεται η εξέλιξη του

συγκεκριμένου βιοδείκτη προϊόντος του χρόνου και χωρίς να αποτυπώνεται η επίπτωση της θεραπείας σε αυτόν. Παράλληλα, η απουσία σύγκρισης ανάμεσα στην αρχική τιμή και την τιμή σε ένα προκαθορισμένο χρονικό σημείο ίδιο για όλους του ασθενείς, αδυνατεί να εξηγήσει το επίπεδο ανταπόκρισης του ασθενή. Με βάση τα παραπάνω, υπάρχει σοβαρή πιθανότητα στα αποτελέσματα της μελέτης, να εμφανίζονται ως ανταποκρινόμενοι ασθενείς που είχαν μια σύντομη μείωση της τιμής ενός βιοδείκτη, ενώ στην συνέχεια η ίδια τιμή ανέβηκε και πάλι. Η παρουσίαση των μηνιαίων τιμών των παραπάνω βιοδεικτών για κάθε ασθενή θα είχε καταδείξει το συγκεκριμένο πρόβλημα ως προς την ανάλυση και παρουσίαση των αποτελεσμάτων, αυτή ωστόσο δεν πραγματοποιήθηκε ποτέ. Παράλληλα, το γεγονός ότι ο υπολογισμός της ισχύος της μελέτης είχε πραγματοποιηθεί έχοντας ως κύριο καταληκτικό σημείο την «καλύτερη ανταπόκριση» των βιοδεικτών, προδιαθέτει ότι και σε ενδεχόμενη ανάλυση των μηνιαίων τιμών των βιοδεικτών ως επιπλέον δευτερεύον καταληκτικό σημείο, δεν θα υπήρχε η απαραίτητη ισχύς ώστε να σημειωθούν στατιστικά σημαντικά ευρήματα, όπως παρατηρήθηκε και αναδεικνύεται στην συνέχεια της εργασίας και στην μελέτη PRONTO.

Εξίσου προβληματική είναι και η δήλωση περί πρώιμων δεδομένων αποτελεσματικότητας σε σχέση με την υπάρχουσα βιβλιογραφία. Εκεί σημειώνεται ότι τα επίπεδα μείωσης του NT-proBNP και της πρωτεϊνουρίας από προηγούμενες θεραπείες που είναι δημοσιευμένα σε αναδρομικές μελέτες είναι αρκετά χαμηλότερα σε σχέση με τα δεδομένα της μελέτης NEOD001-001 (Wechalekar et al., 2013) Ωστόσο, δεν γίνεται αναφορά στο γεγονός ότι καμία από τις μελέτες που προηγήθηκαν δεν χρησιμοποίησε την «καλύτερη ανταπόκριση» των βιοδεικτών για να αξιολογήσει την ανταπόκριση των οργάνων. Αντίθετα, πρόκειται για τιμές από συγκεκριμένα χρονικά σημεία, ίδια για όλους του ασθενείς, τα οποία ξεκινούσαν 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και επαναλαμβανόντουσαν κάθε 6 μήνες (Palladini et al., 2010).

Ένας ακόμη λόγος που καθιστά την χρήση του καταληκτικού σημείου της «καλύτερης ανταπόκρισης» προβληματικό είναι η ίδια η φύση του βιοδείκτη NT-proBNP. Πράγματι, πρόκειται για έναν βιοδείκτη που είναι σχετικά αποδεκτός στην επιστημονική κοινότητα ως αναπληρωματικός βιοδείκτης της ολικής επιβίωσης ασθενών με καρδιακή Αμυλοείδωση και για την δυνατότητα του να αποτυπώνει την ανταπόκριση της καρδιάς. Παρόλα αυτά, είναι μια βιολογικά μεταβλητή τιμή, η οποία ποικίλλει μέσα στην ημέρα, την βδομάδα και ακόμη περισσότερο. Λόγω της διακύμανσης του λοιπόν, έχει οριστεί ως ανταπόκριση η μείωση κατά τουλάχιστον 30% από την αρχική τιμή, ενώ η πρόοδος της νόσου σε τουλάχιστον κατά 30% αύξηση της αρχικής του τιμής. Η φυσιολογική διακύμανση των τιμών του συγκεκριμένου βιοδείκτη αποτέλεσε αντικείμενο έρευνας τα τελευταία χρόνια. Στην συγκεκριμένη μελέτη αναφέρεται ως μέση φυσιολογική διακύμανση το 9,1% σύμφωνα με προηγούμενα δημοσιευμένη μελέτη (Melzi d'Eril et al., 2003). Αν ισχύουν τα παραπάνω, η πιθανότητα μια μείωση μεγαλύτερη του 30% να οφείλεται στην φυσιολογική διακύμανση του NT-proBNP, είναι 0,05% για κάθε δοκιμασία. Παρόλα αυτά, στην βιβλιογραφία που ακολουθεί χρονικά γίνεται λόγος για πολύ μεγαλύτερη φυσιολογική διακύμανση των τιμών του NT-proBNP, με την μέση φυσιολογική διακύμανση από τις δημοσιευμένες εργασίες να ανέρχεται στο 30%, με

συνέπεια να μειώνεται η αξιοπιστία του βιοδείκτη ως μέτρο της καρδιακής ανταπόκρισης (Bruins et al., 2004; Fahim et al., 2015; O’Hanlon et al., 2007; Schou et al., 2007; Yeo et al., 2003).

Τέλος, στα δημοσιευμένα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης δεν γίνεται εκτενή αναφορά σε συγχυτικούς παράγοντες που σχετίζονται με το καταληκτικό σημείο της «καλύτερης ανταπόκρισης» του NT-proBNP. Για την συγκεκριμένη μελέτη, ήταν κατάλληλοι ασθενείς που είχαν ήδη ανταποκριθεί μερικώς σε κάποια προηγούμενη θεραπεία έναντι του πλασματοκυτταρικού κλώνου. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, υπάρχει σημαντική πιθανότητα, οι τιμές του NT-proBNP να επηρεάζονται από την προηγούμενη θεραπεία έναντι του πλασματοκυτταρικού κλώνου, η οποία σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν κατά μέσο όρο μόλις 6 μήνες μακριά, αυξάνοντας την πιθανότητα για ψευδή αποτελέσματα (Dispenzieri et al., 2010; Wechalekar et al., 2016). Για το λόγο αυτό άλλωστε, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει απαγορεύσει την χρήση του NT-proBNP ως αναπληρωματικό καταληκτικό σημείο στις κλινικές μελέτες φάσης III σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (EMA, 2017). Παράλληλα, δεδομένα στην βιβλιογραφία καταγράφουν αύξηση των επιπέδων του NT-proBNP κατά την θεραπεία έναντι του πλασματοκυτταρικού κλώνου ακολουθούμενη από μείωση σε τιμές ακόμα χαμηλότερες από τις αρχικές μετά από περίπου 12 μήνες (Gibbs et al., 2009; Kastritis et al., 2012; Wechalekar et al., 2016). Τέλος, η νεφρική λειτουργία είναι ένας ακόμη συγχυτικός παράγοντας για τον συγκεκριμένο βιοδείκτη καθώς οι τιμές του εξαρτώνται σε σημαντικό βαθμό από την αρτιότητα της νεφρικής λειτουργίας. Γίνεται λοιπόν αντιληπτό ότι η επιμέρους πρόοδος ή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας κάθε ασθενή κατά την διάρκεια της μελέτης είναι ικανή να επηρεάσει τις τιμές του βιοδείκτη και να εισάγει συστηματικό σφάλμα.

Τα πρώιμα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της NEOD001-001, με τον τρόπο που αυτά διαμορφώθηκαν ήταν ο λόγος να σχεδιαστούν οι κλινικές μελέτες NEOD001-201 (PRONTO), NEOD001-CL002 (VITAL) και NEOD001-RAIN. Η μελέτη PRONTO (NCT02632786) είχε και αυτή ως κύριο καταληκτικό σημείο την «καλύτερη ανταπόκριση» με βάση τις τιμές των βιοδεικτών μετά από 12 μήνες θεραπείας. Μετά από πιέσεις από δημοσιεύσεις σχετικά με την αξιοπιστία της «καλύτερης ανταπόκρισης» με βάση τις τιμές των βιοδεικτών, η επιτροπή της μελέτης αποφάσισε την τροποποίηση του πρωτοκόλλου και την προσθήκη ενός νέου δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου που αφορούσε την μείωση του NT-proBNP από την αρχική του τιμή. Η τροποποίηση του πρωτοκόλλου για την προσθήκη καταληκτικών σημείων κατά την διάρκεια της μελέτης ενέχει πάντοτε το κίνδυνο συστηματικού σφάλματος. Ειδικότερα, όταν αυτό συμβαίνει από μέλη της επιτροπής τα οποία αποτελούν ταυτόχρονα ερευνητές με ασθενείς στα κέντρα τους. Η άμεση πρόσβαση στα δεδομένα ενός κέντρου της μελέτης μπορεί να οδηγήσει σε τροποποιήσεις των κλινικών πρωτοκόλλων ώστε να εξυπηρετηθούν καλύτερα τα ζητούμενα της μελέτης, γεγονός που είναι πλήγμα για την ποιότητα, την καθαρότητα και εγκυρότητα των δεδομένων αυτών. Με την δημοσίευση των αποτελεσμάτων, έγινε γνωστό ότι στο σκέλος του birtamimab το ποσοστό των ασθενών με «καλύτερη ανταπόκριση» ήταν μικρότερο σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Όσον αφορά στο

δευτερεύον καταληκτικό σημείο που προστέθηκε εμβόλιμα, η διαφορά στην αύξηση του NT-proBNP δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Παράλληλα, σε ανάλυση που περιλάμβανε ομαδοποίηση των ασθενών ανάμεσα σε αυτούς που ικανοποίησαν το κύριο καταληκτικό σημείο και αυτούς που δεν τα κατάφεραν, ανεξάρτητα από το σκέλος θεραπείας, οι τιμές του NT-proBNP ήταν παρόμοιες, απορρίπτοντας με αυτό τον τρόπο την χρησιμότητα της «καλύτερης ανταπόκρισης του NT-proBNP» ως καταληκτικό σημείο. Τα παραπάνω αποτελέσματα οδήγησαν στον τερματισμό της μελέτης από τον χορηγό. Αυτά σε συνδυασμό με την ανάλυση ματαιότητας που πραγματοποιήθηκε σύντομα στα δεδομένα της μελέτης VITAL, οδήγησαν στην προσωρινή ματαίωση του προγράμματος ανάπτυξης του birtamimab.

Η μελέτη VITAL (NCT02312206) είχε σχεδιαστεί με διαφορετικό τρόπο, έχοντας ως κύριο καταληκτικό σημείο τον χρόνο μέχρι τον θάνατο ανεξαρτήτου αιτίας ή την νοσηλεία λόγω καρδιακού συμβάντος, ενώ στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία εντοπίζεται η «καλύτερη ανταπόκριση του NT-proBNP». Λόγω της φύσης του σύνθετου κύριου καταληκτικού σημείου, η μελέτη θα διαρκούσε πολύ μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και χρειαζόταν αρκετά μεγαλύτερο αριθμό ασθενών. Στην ανάλυση ματαιότητας που πραγματοποιήθηκε, εντοπίστηκε η αδυναμία της μελέτης να παρουσιάσει στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου για την επίτευξη του κύριου καταληκτικού σημείου. Ο βασικότερος λόγος για το παραπάνω ήταν ο τρόπος με τον οποίο είχε σχεδιαστεί η μελέτη. Η επίτευξη του καταληκτικού σημείου του χρόνου μέχρι την θνησιμότητα ανεξαρτήτου αιτίας για το σύνολο των τεσσάρων κατηγοριών καρδιακής συμμετοχής κατά Mayo, απαιτούσε σημαντικά μεγαλύτερο χρονικό διάστημα θεραπείας και παρακολούθησης των ασθενών. Όπως είναι ήδη γνωστό από την βιβλιογραφία, η μέση συνολική επιβίωση διαμορφώνεται για τις επιμέρους κατηγορίες καρδιακής νόσου περίπου ως εξής: 94 μήνες για τους Mayo I, 40 μήνες για τους Mayo II και 14 μήνες για τους Mayo III (S. Kumar et al., 2012). Γίνεται λοιπόν αντιληπτός, ο λόγος για τον οποίο 9 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας τόσο η θνησιμότητα ανεξαρτήτου αιτίας όσο και η νοσηλεία λόγω καρδιακών επιπλοκών δεν είχαν επιτευχθεί για κανένα σκέλος της θεραπείας ανάμεσα στους Mayo I, II και III ασθενείς. Αντίθετα, αυτό δεν ίσχυε για τους Mayo IV ασθενείς των οποίων τα δεδομένα παρουσίασαν στατιστική σημαντικότητα σε ανάλυση που πραγματοποιήθηκε αργότερα. Με όλα τα παραπάνω να είναι σε ισχύ, η μελέτη έδειξε να προσδίδει πλεονέκτημα στο birtamimab για την μη επίτευξη του καταληκτικού σημείου, χωρίς ωστόσο την απαραίτητη στατιστική σημαντικότητα. Θεωρείται, ότι η έλλειψη συμβάντων που να ικανοποιούν το καταληκτικό σημείο στους ασθενείς Mayo I, II και III, εξισορρόπησε την θετική επιρροή του φαρμάκου στους Mayo IV ασθενείς, δίνοντας τελικά αποτελέσματα χωρίς στατιστική ισχύ. Καταλήγοντας, ο συνδυασμός κύριου καταληκτικού σημείου και πληθυσμού στόχου της μελέτης δεν ήταν ιδανικός. Ίσως, το συγκεκριμένο σύνθετο καταληκτικό σημείο ήταν χρησιμότερο σε διαφορετικές κλινικές μελέτες όπου καθεμία θα εξέταζε διαφορετικό στάδιο της καρδιακής νόσου κατά Mayo, με αντίστοιχα προσαρμοσμένη διάρκεια θεραπείας. Όσον αφορά την υποανάλυση για τους ασθενείς σταδίου IV κατά Mayo 2012, ήταν αυτή που με τα ευρήματα της υπέδειξε τα σχεδιαστικά λάθη της μελέτης. Η ικανοποίηση του κύριου καταληκτικού σημείου οφείλεται στην μικρότερη συνολική επιβίωση των ασθενών σταδίου IV κατά Mayo 2012. Η παράταση της συνολικής επιβίωσης των ασθενών που θεραπεύτηκαν



με birtamimab συνοδεύτηκε από ανάλογα θετικά ευρήματα στην δοκιμασία βαδίσματος διάρκειας 6 λεπτών και την βαθμολογία για το ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής, αναδεικνύοντας την αξία του birtamimab στους ασθενείς με διάγνωση υψηλού κινδύνου. Ειδικότερα, η παράταση της επιβίωσης έχει ιδιαίτερη σημασία για τους ασθενείς Mayo IV, οι οποίοι εμφανίζουν μεγάλη θνησιμότητα εντός των πρώτων 6 μηνών με την καρδιακή ανεπάρκεια να είναι ο κυριότερη αιτία (Staron et al., 2021). Τέλος, οι παρόμοιες αιματολογικές ανταποκρίσεις ανάμεσα στα δύο σκέλη θεραπείας, ενισχύουν το αφήγημα ότι το πιθανό όφελος επιβίωσης οφείλεται στην επίδραση του birtamimab. Παρόλα αυτά, δεν πρέπει να παραληφθεί ότι τα παραπάνω αποτελέσματα αποτελούν προϊόν υποανάλυσης και όχι κλινικής μελέτης. Αυτό σημαίνει ότι ισχύουν περιορισμοί και για το λόγο αυτό τα συγκεκριμένα αποτελέσματα χρήζουν προσεκτικής διαχείρισης. Η πιθανότητα για σφάλμα τύπου 1 είναι μεγαλύτερη ενώ ο πρόωρος τερματισμός της μελέτης δεν επέτρεψε την συλλογή δεδομένων αποτελεσματικότητας μετά τους 9 μήνες και περισσότερα δεδομένα συνολικής επιβίωσης.

Για τον λόγο αυτό άλλωστε, είναι ήδη σε εξέλιξη, η επιβεβαιωτική κλινική μελέτη NEOD001-301 (AFFIRM AL) (NCT04973137), η οποία αποσκοπεί στο να επιβεβαιώσει τα δεδομένα της υποανάλυσης. Έχοντας να επιβεβαιώσει ήδη δημοσιευμένα δεδομένα, τα καταληκτικά σημεία είναι ορισμένα με ακρίβεια στα ζητούμενα της μελέτης, με τον χρόνο μέχρι την θνησιμότητα ανεξαρτήτου αιτίας να είναι το κύριο από αυτά. Η μελέτη είναι σχεδιασμένη για να εντάξει μόνο τον πληθυσμό που εμφάνισε αποτελεσματικότητα στην υποανάλυση, ενώ η συμμετοχή ασθενών από περίπου 130 διαφορετικά κέντρα θα ενισχύσει την καθολικότητα των ευρημάτων. Τέλος, η στατιστική ισχύς της μελέτης ανέρχεται στο επίπεδο σημαντικότητας του 0,1, ύστερα από συμφωνία με τον FDA, λόγω των υψηλών ποσοστών αποτελεσματικότητας που παρατηρήθηκαν στην υποανάλυση.

Τέλος, μια ακόμη μελέτη που τερματίστηκε μετά την προσωρινή διακοπή της κλινικής ανάπτυξης του birtamimab ήταν η μελέτη NEOD001-RAIN (NCT03168906). Η μελέτη είχε σχεδιαστεί για να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα του birtamimab σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μετά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της μελέτης φάσης I/II που χρησιμοποιούσε την καλύτερη ανταπόκριση των βιοδεικτών για την πρόιμη αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου. Παρά τα παραπάνω, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας στην μελέτη RAIN δεν χρησιμοποιήθηκε το αμφιλεγόμενο καταληκτικό σημείο της καλύτερης ανταπόκρισης των βιοδεικτών αλλά ένα σύνθετο καταληκτικό σημείο ανταπόκρισης των νεφρών στους 12 μήνες με ταυτόχρονη επιβεβαίωση ένα μήνα αργότερα. Μέσω του καταλληλότερου σχεδιασμού της και των σύνθετων καταληκτικών σημείων που περιείχε, η μελέτη RAIN θα μπορούσε να εισάγει σημαντικά δεδομένα για ένα πολύ συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών με νεφρική νόσο, ωστόσο τερματίστηκε άδοξα απόρροια των προηγούμενων αστοχιών στην κλινική ανάπτυξη του φαρμάκου.

Αντίθετα με το NEOD001, η κλινική ανάπτυξη του CAEL101 συνεχίζεται χωρίς περιορισμούς με δύο μελέτες φάσης III να είναι ενεργές αυτή την στιγμή. Η μελέτη CAEL101-101 (NCT02245867) ήταν η πρώτη κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχε το anselamimab. Στην μελέτη επαληθεύτηκε η ασφάλεια χορήγησης του anselamimab σε ανθρώπους και υπήρξαν

πρώιμα δείγματα αποτελεσματικότητας παρά το γεγονός ότι λόγω της ανάγκης για αξιολόγηση των ανεπιθύμητων συμβάντων των ασθενών από την μελέτη είχαν εξαιρεθεί ασθενείς με σοβαρή καταπόνηση καρδιακής, νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας. Παράλληλα, οι υψηλές ανταποκρίσεις των ασθενών στις προηγούμενες θεραπείες επιβάλλουν στα δεδομένα αποτελεσματικότητας να αντιμετωπιστούν με επιφύλαξη, ειδικότερα όταν αυτά προκύπτουν από μελέτες που δεν είναι σχεδιασμένες προς αυτή την κατεύθυνση. Η ασφάλεια του anselamimab εξετάζεται και σε συνδυασμό με την πρότυπη φροντίδα θεραπείας μέσα από την μελέτη φάσης II, CAEL101-203 (NCT04304144). Και σε αυτή την μελέτη, παρουσιάστηκαν πρώιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας της θεραπείας, τα οποία μέσω της μέτρησης καρδιακών και νεφρικών βιοδεικτών έδειξαν σταθεροποίηση και βελτίωση της λειτουργίας των οργάνων. Ως αποτέλεσμα των παραπάνω, βρίσκονται αυτή την στιγμή σε εξέλιξη οι δύο κλινικές μελέτες φάσης III, CAEL101-301 (NCT04504825) και CAEL101-302 (NCT04512235), όπου εξετάζεται η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού έναντι της πρότυπης θεραπείας φροντίδας. Οι παραπάνω μελέτες έχουν σχεδιαστεί για να αποδείξουν ότι η προσθήκη του anselamimab στην πρότυπη θεραπεία φροντίδας αυξάνει την συνολική επιβίωση των ασθενών και βελτιώνει την καθημερινότητά τους. Για το λόγο αυτό, κύριο καταληκτικό σημείο των παραπάνω μελετών είναι ο χρόνος από την τυχαίοποίηση έως τον θάνατο ανεξαρτήτου αιτίας ή τον τερματισμό της μελέτης. Παράλληλα, ως δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία χρησιμοποιούνται η βαθμολογία από ερωτηματολόγια για την φυσική κατάσταση των ασθενών και η δοκιμασία βαδίσματος διάρκειας 6 λεπτών. Η συνολική επιβίωση των ασθενών είναι ένα καθολικό καταληκτικό σημείο που δεν μπορεί να αμφισβητηθεί ενώ ο παράλληλος σχεδιασμός της μελέτης επιτρέπει να αποδοθεί ορθά το πιθανό θεραπευτικό όφελος. Επίσης σημαντικά είναι και τα κριτήρια επιλογής των ασθενών, όπου αποκλείουν προηγούμενα θεραπευμένους ασθενείς, με αποτέλεσμα να μην υφίσταται το σενάριο της καθυστερημένης ανταπόκρισης από την προηγούμενη θεραπεία. Επιπρόσθετα, η συγκεκριμένη κατά κατηγορία Mayo ένταξη ασθενών σε κάθε μελέτη δίνει την δυνατότητα στην μελέτη να υπολογίσει την στατιστική της επάρκεια καθώς αυτή θα επιτευχθεί με την συμπλήρωση συγκεκριμένου αριθμού θανάτων. Παρόλα αυτά η διαθεσιμότητα και προσθήκη της δαρατουμουμάμπης στο πρότυπο φροντίδας μπορεί να οδηγήσει σε βαθύτερες και με μεγαλύτερη διάρκεια ανταποκρίσεις, παρατείνοντας το χρόνο μέχρι να ικανοποιηθεί το κύριο καταληκτικό σημείο. Συνάμα, η χρήση του ερωτηματολογίου για την φυσική κατάσταση των ασθενών και η δοκιμασία βαδίσματος διάρκειας 6 λεπτών δίνει την δυνατότητα να αναδειχθεί το θεραπευτικό όφελος στην ποιότητα ζωής των ασθενών όπως αυτό είναι στην πράξη και να γίνει αντιληπτό το μέγεθος της αλλαγής που αυτό επιφέρει στην καθημερινότητά τους. Τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών αναμένονται με μεγάλο ενδιαφέρον αφού είναι κοντά στην ανάδειξη αποτελεσματικής συνδυαστικής θεραπείας όπου τόσο ο πλασματοκυτταρικός κλώνος όσο και οι εναποθέσεις αμυλοειδούς αποτελούν στόχο ταυτόχρονα κάτω από ένα σχήμα. Εξίσου σημαντικά ωστόσο είναι και για την εδραίωση της αξίας καταληκτικών σημείων όπως η βαθμολογία από τα ερωτηματολόγια ποιότητας ζωής και η δοκιμασία βαδίσματος διάρκειας 6 λεπτών, ως δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία σε κλινικές μελέτες συστηματικής Αμυλοείδωσης.

Στο πεδίο της θεραπευτικής της ATTR Αμυλοείδωσης, η κλινική ανάπτυξη μονοκλωνικών αντισωμάτων είναι πολύ πιο περιορισμένη και περιλαμβάνει το PRX004 και το NI006. Ξεκινώντας με το PRX004, δοκιμάστηκε για πρώτη φορά σε κλινική μελέτη φάσης I (NCT03336580) όπου επιβεβαιώθηκε η ασφαλής χορήγησή του, ενώ στο πλαίσιο των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων συλλέχθηκαν δεδομένα φαρμακοκινητικής και ανοσογονικότητας. Η μελέτη μπορεί να διακόπηκε απότομα λόγω της πανδημίας του COVID-19, εμφάνισε ωστόσο μικρά ενθαρρυντικά δεδομένα ως προς την αποτελεσματικότητα του PRX004. Παρόλα αυτά, πρέπει να σημειωθεί ότι ο σχεδιασμός της μελέτης εξαιρούσε ασθενείς κατηγορίας III ή IV κατά Mayo, ενώ κατάλληλοι για θεραπεία ήταν ασθενείς που θεραπευόντουσαν ήδη με κάποιο σταθεροποιητή των TTR τετραμερών. Τα παραπάνω σε συνδυασμό με τους μόλις 7 ασθενείς για τους οποίους δημοσιεύτηκαν αποτελέσματα, προϋποθέτουν την συνέχιση της κλινικής ανάπτυξης του PRX004 υπό το πρίσμα μεγαλύτερων και πολυπλοκότερων κλινικών μελετών.

Τα τελευταία δημοσιευμένα αποτελέσματα στο φάσμα της θεραπευτικής της ATTR Αμυλοείδωσης μέσω μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του αμυλοειδούς προκύπτουν από την μελέτη φάση I του NI006 (NCT04360434). Πρόκειται για μια μελέτη που αξιολόγησε και επιβεβαίωσε αρχικά την ασφάλεια του NI006. Παράλληλα, έγινε συλλογή δεδομένων φαρμακοκινητικής και ανοσογονικότητας βάσει σχεδιασμού, ενώ εξετάστηκε σε διερευνητικό επίπεδο και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Λαμβάνοντας υπόψιν ότι στην μελέτη συμμετείχαν μέχρι και Mayo III ασθενείς, τα αποτελέσματα ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά καθώς η βελτίωση της λειτουργίας της καρδιάς των ασθενών επιβεβαιώθηκε τόσο αιματολογικά με μείωση των αντίστοιχων βιοδεικτών όσο και απεικονιστικά μέσω σπινθηρογραφήματος και μαγνητικής τομογραφίας. Παρόλα αυτά, το μέγεθος δείγματος ήταν μικρό και η μελέτη δεν είχε την στατιστική ισχύ να αποδώσει στην αποδόμηση των αποθέσεων αμυλοειδούς της καρδιάς, το απαραίτητο κλινικό όφελος. Η χρήση υποκατάστατων απεικονιστικών βιοδεικτών ως καταληκτικά σημεία αποτελεί ένα επιχείρημα στην προσπάθεια ανάδειξης της μείωσης του αμυλοειδικού φορτίου της καρδιάς. Η αξία των συγκεκριμένων βιοδεικτών είναι ακόμη μεγαλύτερη όταν επιβεβαιώνονται από αντίστοιχα ευρήματα σε κλασικούς βιοδείκτες της καρδιάς όπως το NT-proBNP και η τροπονίνη. Παρόλα αυτά από την εκτεταμένη και πολλαπλή χρήση τους, ενέχει ο κίνδυνος μείωσης της συσχέτισης που εμφανίζουν με το πραγματικό ATTR φορτίο. Τέλος, η μελέτη παρά τους περιορισμούς που αναφέρθηκαν, έδωσε στην δημοσιότητα ένα σχετικά ασφαλές προφίλ φαρμάκου, με αναμενόμενα δεδομένα φαρμακοκινητικής και ανοσογονικότητας και σημαντική ικανότητα διάσπασης των αμυλοειδικών εναποθέσεων. Τα παραπάνω ευνοούν την περαιτέρω ανάπτυξη του NI006 με κλινικές μελέτες που θα επιβεβαιώσουν ότι πρόκειται για μία ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία για τους ασθενείς με ATTR Αμυλοείδωση.

Μετά τις κλινικές μελέτες που αναπτύχθηκαν έναντι είτε AL είτε ATTR Αμυλοείδωσης, ήρθε η ώρα για αυτές που περιλάμβαναν ασθενείς τόσο με AL όσο και ATTR Αμυλοείδωση, έχοντας ως κοινό στόχο την αφαίρεση του αμυλοειδούς από τα όργανα στόχους, ανεξαρτήτου προέλευσης. Κάτω από αυτό το πρίσμα, αναπτύχθηκαν τόσο το dezamizumab όσο και το AT-

02. Η ασφάλεια του συνδυασμού του dezamizumab με το miridesap αξιολογήθηκε με μια φάση I κλινική μελέτη (NCT01777243), όπου ασθενείς με εναποθέσεις αμυλοειδούς τόσο στο ήπαρ όσο και το νεφρό ήταν κατάλληλοι για συμμετοχή στο πρώτο μέρος της μελέτης. Η αποδεκτή εικόνα ασφάλειας του συνδυασμού είχε ως αποτέλεσμα στο δεύτερο μέρος της μελέτης να συμμετέχουν και ασθενείς με συμμετοχή της καρδιάς στην νόσο, ενώ υπήρξαν κάποια πρώιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας σε νεφρό, ήπαρ και σπλήνα. Αντίθετα, στους ασθενείς με καρδιακή συμμετοχή, όπου η αξιολόγηση της ανταπόκρισης έγινε με βάση την μείωση της μάζας της αριστερής κοιλίας μέσω μαγνητικής τομογραφίας, τα αποτελέσματα δεν έδειξαν όφελος από την θεραπεία με τον συνδυασμό. Στην μελέτη φάσης II που ακολούθησε (NCT03044353), πληθυσμός στόχος ήταν οι ασθενείς με καρδιακή Αμυλοείδωση και κύριο καταληκτικό σημείο τόσο η μείωση της μάζας της αριστερής κοιλίας 8 βδομάδες μετά το πέρας της θεραπείας όσο και η αξιολόγηση της σοβαρότητας των δερματικών εξανθημάτων σχετιζόμενων με την θεραπεία. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι ο συνδυασμός δόσης και τοξικότητας ήταν μη αποδοτικός. Ειδικότερα, η φυσιολογική παρουσία του SAP σε στοιβάδες του δέρματος είχε σαν αποτέλεσμα, πιθανή πρόσδεση του dezamizumab στα αγγεία της περιοχής να προκαλεί αγγειίτιδες που εκδηλώνονται με την μορφή δερματικού εξανθήματος. Παράλληλα, η έλλειψη μείωσης της μάζας της αριστερής κοιλίας πιθανότατα εξηγείται από την συνεχή δομή του καρδιακού ενδοθηλίου, σε αντίθεση με αυτό των νεφρών και του ήπατος όπου καταγράφηκαν πρώιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας στην μελέτη φάσης I. Είναι επομένως πιθανό, η συγκέντρωση του dezamizumab στην καρδιά να μην ήταν αρκετή ώστε να προκαλέσει αποδόμηση των αποθέσεων αμυλοειδούς. Αυτό σε συνδυασμό με την αδυναμία μετάβασης σε μεγαλύτερες δόσεις του φαρμάκου λόγω τοξικότητας, είχε σαν αποτέλεσμα να εγκαταλειφθεί πλήρως το πρόγραμμα ανάπτυξης του dezamizumab.

Όσον αφορά την κλινική ανάπτυξη του AT-02, αυτή βρίσκεται ακόμη σε πρώιμο στάδιο με μόλις μία κλινική μελέτη φάσης I να είναι σε ισχύ (NCT05521022). Το γεγονός ότι αρχικά απευθύνεται σε υγιείς εθελοντές είναι πλήρως συμβατό με τα καταληκτικά σημεία της μελέτης που επιχειρούν να εξερευνήσουν την ασφάλεια χορήγησης του φαρμάκου στον άνθρωπο και την πιθανότητα δημιουργίας ανθρωπίνων αντισωμάτων έναντι αυτού. Καθώς η μελέτη προχωρά, ο πληθυσμός στόχος μετατοπίζεται σε ασθενείς με συστηματική Αμυλοείδωση, με τα καταληκτικά σημεία της μελέτης να παραμένουν ίδια και να επικεντρώνονται γύρω από προφίλ ασφάλειας του φαρμάκου. Τα παραπάνω συνηγορούν στο ότι είναι ακόμη νωρίς για να βγουν συμπεράσματα σχετικά με την δυναμική που μπορεί να αποκτήσει το AT-02 στην θεραπευτική των συστηματικής Αμυλοείδωσης.

## **5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Ανακεφαλαιώνοντας, η κλινική ανάπτυξη μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του αμυλοειδούς στην συστηματική Αμυλοείδωση έχει περάσει από διάφορα στάδια. Οι κλινικές μελέτες σχεδιάζονται με σκοπό να αναδείξουν τις νέες αυτές θεραπείες. Αυτό άλλοτε γίνεται επιτυχημένα αναδεικνύοντας θετικά αποτελέσματα (NI006, NCT04360434), ενώ άλλοτε τα ευρήματα είναι απογοητευτικά σημειώνοντας τοξικότητα και αναποτελεσματικότητα

(dezamizumab, NCT01777243). Υπάρχουν ωστόσο και περιπτώσεις που κλινικές μελέτες διακόπηκαν άδοξα λόγω απροσδόκητων παραγόντων όπως COVID-19 (PRX004, NCT03336580). Τέλος, πολλές φορές σχεδιαστικά λάθη οδηγούν τις ίδιες τις κλινικές μελέτες να αποτυγχάνουν να αποδώσουν τα ζητούμενά τους (NEOD001, NCT01707264, NCT02312206). Ο πληθυσμός στόχος, το μέγεθος δείγματος, τα καταληκτικά σημεία αλλά και οι μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις, μεταξύ άλλων πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν ώστε να εξασφαλίζουν την βέλτιστη απόδοση των κλινικών μελετών.

## 6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Adams, D., Gonzalez-Duarte, A., O’Riordan, W. D., Yang, C.-C., Ueda, M., Kristen, A. V., Tournev, I., Schmidt, H. H., Coelho, T., Berk, J. L., Lin, K.-P., Vita, G., Attarian, S., Planté-Bordeneuve, V., Mezei, M. M., Campistol, J. M., Buades, J., Brannagan, T. H., Kim, B. J., ... Suhr, O. B. (2018). Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *The New England Journal of Medicine*, 379(1), 11–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716153>
- Adams, D., Tournev, I. L., Taylor, M. S., Coelho, T., Planté-Bordeneuve, V., Berk, J. L., González-Duarte, A., Gillmore, J. D., Low, S.-C., Sekijima, Y., Obici, L., Chen, C., Badri, P., Arum, S. M., Vest, J., Polydefkis, M., & HELIOS-A Collaborators. (2023). Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid : The International Journal of Experimental and Clinical Investigation : The Official Journal of the International Society of Amyloidosis*, 30(1), 1–9. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2091985>
- Attralus. (2023). PAN-AMYLOID REMOVAL & REVERSAL OF THE UNDERLYING PATHOLOGY OF SYSTEMIC AMYLOIDOSIS  
Ανακτήθηκε 15 Οκτωβρίου 2023 από: <https://attralus.com/pipeline>
- Buxbaum, J. N., Dispenzieri, A., Eisenberg, D. S., Fändrich, M., Merlini, G., Saraiva, M. J. M., Sekijima, Y., & Westermark, P. (2022). Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid*, 29(4), 213–219. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2147636>
- Benson, M. D., Waddington-Cruz, M., Berk, J. L., Polydefkis, M., Dyck, P. J., Wang, A. K., Planté-Bordeneuve, V., Barroso, F. A., Merlini, G., Obici, L., Scheinberg, M., Brannagan, T. H., Litchy, W. J., Whelan, C., Drachman, B. M., Adams, D., Heitner, S. B., Conceição, I., Schmidt, H. H., ... Coelho, T. (2018). Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *The New England Journal of Medicine*, 379(1), 22–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716793>
- Bianchi, G., Zhang, Y., & Comenzo, R. L. (2021). AL Amyloidosis: Current Chemotherapy and Immune Therapy Treatment Strategies: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC. CardioOncology*, 3(4), 467–487. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.003>
- Bodin, K., Ellmerich, S., Kahan, M. C., Tennent, G. A., Loesch, A., Gilbertson, J. A., Hutchinson, W. L., Mangione, P. P., Gallimore, J. R., Millar, D. J., Minogue, S., Dhillon, A. P., Taylor, G. W., Bradwell, A. R., Petrie, A., Gillmore, J. D., Bellotti, V., Botto, M., Hawkins, P. N., & Pepys, M. B. (2010). Antibodies to human serum amyloid P component eliminate visceral amyloid deposits. *Nature*, 468(7320), 93–97. <https://doi.org/10.1038/nature09494>
- Bruins, S., Fokkema, M. R., Römer, J. W. P., Dejongste, M. J. L., van der Dijs, F. P. L., van den Ouweland, J. M. W., & Muskiet, F. A. J. (2004). High intraindividual variation of B-

- type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure. *Clinical Chemistry*, 50(11), 2052–2058. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.038752>
- Caelum & Alexion, (2021, June 11). Caelum and Alexion Present Additional Phase 2 Data Reinforcing Safety and Tolerability of CAEL-101 in AL Amyloidosis at the European Hematology Association Congress 2021. Businesswire. Ανακτήθηκε 12 Οκτωβρίου 2023 από: <https://www.businesswire.com/news/home/20210611005037/en/>
- Chiti, F., & Dobson, C. M. (2017). Protein Misfolding, Amyloid Formation, and Human Disease: A Summary of Progress Over the Last Decade. *Annual Review of Biochemistry*, 86, 27–68. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045115>
- ClinicalTrials.gov. (2019, March 26). Study in Subjects With Light Chain (AL) Amyloidosis Ανακτήθηκε 08 Οκτωβρίου 2023 από: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03154047?a=11>
- ClinicalTrials.gov. (2019, April 05). The PRONTO Study, a Global Phase 2b Study of NEOD001 in Previously Treated Subjects With Light Chain (AL) Amyloidosis (PRONTO). Ανακτήθηκε 08 Οκτωβρίου 2023 από: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02632786>
- ClinicalTrials.gov. (2019, May 16). Open-label Extension Study of NEOD001 in Subjects With Light Chain (AL) Amyloidosis (OLE). Ανακτήθηκε 08 Οκτωβρίου 2023 από: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02613182>
- ClinicalTrials.gov, (2019, June 12). The VITAL Amyloidosis Study, a Global Phase 3, Efficacy and Safety Study of NEOD001 in Patients With AL Amyloidosis (VITAL) Ανακτήθηκε 08 Οκτωβρίου 2023 από: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02312206>
- ClinicalTrials.gov. (2020, August 20). A Study of PRX004 in Subjects With Amyloid Transthyretin (ATTR) Amyloidosis Ανακτήθηκε 15 Οκτωβρίου 2023 από: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03336580>
- ClinicalTrials.gov. (2020, September 09). Renal AL Amyloid Involvement and NEOD001 (RAIN) Ανακτήθηκε 22 Οκτωβρίου 2023 από: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03168906>
- ClinicalTrials.gov. (2022, December 08). A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of CAEL-101 in Patients With AL Amyloidosis Ανακτήθηκε 08 Οκτωβρίου 2023 από: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04304144?a=3>
- ClinicalTrials.gov. (2023, May 24). First-in-Human Study of NI006 in Patients With Amyloid Transthyretin Cardiomyopathy Ανακτήθηκε 15 Οκτωβρίου 2023 από: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04360434>
- ClinicalTrials.gov. (2023, August 07). A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CAEL-101 in Patients With Mayo Stage IIIa AL Amyloidosis Ανακτήθηκε 12 Οκτωβρίου 2023 από: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04512235v>
- ClinicalTrials.gov. (2023, August 14). A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CAEL-101 in Patients With Mayo Stage IIIb AL Amyloidosis

- Ανακτήθηκε 12 Οκτωβρίου 2023 από: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04504825>  
ClinicalTrials.gov. (2023, September 13). Study of AT-02 in Healthy Volunteers and Subjects With Systemic Amyloidosis (AT02-001)
- Ανακτήθηκε 15 Οκτωβρίου 2023 από: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05521022>  
Cibeira, M. T., Sanchowala, V., Seldin, D. C., Quillen, K., Berk, J. L., Dember, L. M., Segal, A., Ruberg, F., Meier-Ewert, H., Andrea, N. T., Sloan, J. M., Finn, K. T., Doros, G., Blade, J., & Skinner, M. (2011). Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. *Blood*, *118*(16), 4346–4352. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-330738>
- Coelho, T., Maurer, M. S., & Suhr, O. B. (2013). THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Current Medical Research and Opinion*, *29*(1), 63–76. <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.754348>
- Cohen, A. D., Zhou, P., Chou, J., Teruya-Feldstein, J., Reich, L., Hassoun, H., Levine, B., Filippa, D. A., Riedel, E., Kewalramani, T., Stubblefield, M. D., Fleisher, M., Nimer, S., & Comenzo, R. L. (2007). Risk-adapted autologous stem cell transplantation with adjuvant dexamethasone +/- thalidomide for systemic light-chain amyloidosis: results of a phase II trial. *British Journal of Haematology*, *139*(2), 224–233. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06783.x>
- Dispenzieri, A., Dingli, D., Kumar, S. K., Rajkumar, S. V., Lacy, M. Q., Hayman, S., Buadi, F., Zeldenrust, S., Leung, N., Detweiler-Short, K., Lust, J. A., Russell, S. J., Kyle, R. A., & Gertz, M. A. (2010). Discordance between serum cardiac biomarker and immunoglobulin-free light-chain response in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis treated with immune modulatory drugs. *American Journal of Hematology*, *85*(10), 757–759. <https://doi.org/10.1002/ajh.21822>
- Dispenzieri, A., Gertz, M. A., Kyle, R. A., Lacy, M. Q., Burritt, M. F., Therneau, T. M., Greipp, P. R., Witzig, T. E., Lust, J. A., Rajkumar, S. V., Fonseca, R., Zeldenrust, S. R., McGregor, C. G. A., & Jaffe, A. S. (2004). Serum Cardiac Troponins and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide: A Staging System for Primary Systemic Amyloidosis. *Journal of Clinical Oncology*, *22*(18), 3751–3757. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.03.029>
- Dispenzieri, A., Kyle, R. A., Gertz, M. A., Therneau, T. M., Miller, W. L., Chandrasekaran, K., McConnell, J. P., Burritt, M. F., & Jaffe, A. S. (2003). Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. *Lancet (London, England)*, *361*(9371), 1787–1789. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13396-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13396-X)
- EMA. (2017, July 17). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure  
Ανακτήθηκε 22 Οκτωβρίου 2023 από: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-heart-failure-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-heart-failure-revision-2_en.pdf)
- Edwards, C. V., Rao, N., Bhutani, D., Mapara, M., Radhakrishnan, J., Shames, S., Maurer, M. S., Leng, S., Solomon, A., Lentzsch, S., & Eisenberger, A. (2021). Phase 1a/b study of



- monoclonal antibody CAEL-101 (11-1F4) in patients with AL amyloidosis. *Blood*, *138*(25), 2632–2641. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009039>
- Fahim, M. A., Hayen, A., Horvath, A. R., Dimeski, G., Coburn, A., Johnson, D. W., Hawley, C. M., Campbell, S. B., & Craig, J. C. (2015). N-terminal pro-B-type natriuretic peptide variability in stable dialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, *10*(4), 620–629. <https://doi.org/10.2215/CJN.09060914>
- Falk, R. H. (2005). Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*, *112*(13), 2047–2060. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489187>
- Falk, R. H. (2011). Cardiac amyloidosis: a treatable disease, often overlooked. *Circulation*, *124*(9), 1079–1085. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010447>
- Falk, R. H., & Dubrey, S. W. (2010). Amyloid heart disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*, *52*(4), 347–361. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2009.11.007>
- Garcia-Pavia, P., aus dem Siepen, F., Donal, E., Lairez, O., van der Meer, P., Kristen, A. V., Mercuri, M. F., Michalon, A., Frost, R. J. A., Grimm, J., Nitsch, R. M., Hock, C., Kahr, P. C., & Damy, T. (2023). Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid. *New England Journal of Medicine*, *389*(3), 239–250. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303765>
- Gertz, M. A., Benson, M. D., Dyck, P. J., Grogan, M., Coelho, T., Cruz, M., Berk, J. L., Plante-Bordeneuve, V., Schmidt, H. H. J., & Merlini, G. (2015). Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*, *66*(21), 2451–2466. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.075>
- Gertz, M. A., Cohen, A. D., Comenzo, R. L., Kastritis, E., Landau, H. J., Libby, E. N., Liedtke, M., Santhorawala, V., Schönland, S., Wechalekar, A., Zonder, J. A., Palladini, G., Walling, J., Guthrie, S., Nie, C., Karp, C., Jin, Y., Kinney, G. G., & Merlini, G. (2023). Birtamimab plus standard of care in light-chain amyloidosis: the phase 3 randomized placebo-controlled VITAL trial. *Blood*, *142*(14), 1208–1218. <https://doi.org/10.1182/blood.2022019406>
- Gertz, M. A., Comenzo, R., Falk, R. H., Fermand, J. P., Hazenberg, B. P., Hawkins, P. N., Merlini, G., Moreau, P., Ronco, P., Santhorawala, V., Sezer, O., Solomon, A., & Grateau, G. (2005). Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *American Journal of Hematology*, *79*(4), 319–328. <https://doi.org/10.1002/ajh.20381>
- Gertz, M. A., Landau, H., Comenzo, R. L., Seldin, D., Weiss, B., Zonder, J., Merlini, G., Schönland, S., Walling, J., Kinney, G. G., Koller, M., Schenk, D. B., Guthrie, S. D., & Liedtke, M. (2016). First-in-Human Phase I/II Study of NEOD001 in Patients With Light Chain Amyloidosis and Persistent Organ Dysfunction. *Journal of Clinical Oncology*, *34*(10), 1097–1103. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.6530>
- Gertz, M. A., Santhorawala, V., Wechalekar, A. D., Ando, Y., Koh, Y., Nie, C., Sheng, X., Conrad, A., & Kastritis, E. (2022). Birtamimab in patients with Mayo stage IV AL amyloidosis: Rationale for confirmatory affirm-AL phase 3 study. *Journal of Clinical*

- Gibbs, S. D., De Cruz, M., Sattianayagam, P. T., Lachmann, H. J., Gillmore, J. D., Hawkins, P. N., & Wechalekar, A. D. (2009). Transient Post Chemotherapy Rise in NT Pro-BNP in AL Amyloidosis : Implications for Organ Response Assessment. *Blood*, 114(22), 1791–1791. <https://doi.org/10.1182/blood.V114.22.1791.1791>
- Gillmore, J. D., Tennent, G. A., Hutchinson, W. L., Gallimore, J. R., Lachmann, H. J., Goodman, H. J. B., Offer, M., Millar, D. J., Petrie, A., Hawkins, P. N., & Pepys, M. B. (2010). Sustained pharmacological depletion of serum amyloid P component in patients with systemic amyloidosis. *British Journal of Haematology*, 148(5), 760–767. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.08036.x>
- Godara, A., Siddiqui, N. S., Lee, L. X., Toskic, D., Fogaren, T., Varga, C., & Comenzo, R. L. (2020). Dual Monoclonal Antibody Therapy in Patients With Systemic AL Amyloidosis and Cardiac Involvement. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 20(3), 184–189. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.10.019>
- Griffin, J. M., Rosenthal, J. L., Grodin, J. L., Maurer, M. S., Grogan, M., & Cheng, R. K. (2021). ATTR Amyloidosis: Current and Emerging Management Strategies. *JACC: CardioOncology*, 3(4), 488–505. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.006>
- Grogan, M., Scott, C. G., Kyle, R. A., Zeldenrust, S. R., Gertz, M. A., Lin, G., Klarich, K. W., Miller, W. L., Maleszewski, J. J., & Dispenzieri, A. (2016). Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(10), 1014–1020. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.033>
- Gül, N., & van Egmond, M. (2015). Antibody-Dependent Phagocytosis of Tumor Cells by Macrophages: A Potent Effector Mechanism of Monoclonal Antibody Therapy of Cancer. *Cancer Research*, 75(23), 5008–5013. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1330>
- Higaki, J. N., Chakrabarty, A., Galant, N. J., Hadley, K. C., Hammerson, B., Nijjar, T., Torres, R., Tapia, J. R., Salmans, J., Barbour, R., Tam, S. J., Flanagan, K., Zago, W., & Kinney, G. G. (2016). Novel conformation-specific monoclonal antibodies against amyloidogenic forms of transthyretin. *Amyloid*, 23(2), 86–97. <https://doi.org/10.3109/13506129.2016.1148025>
- Hipp, M. S., Park, S.-H., & Hartl, F. U. (2014). Proteostasis impairment in protein-misfolding and -aggregation diseases. *Trends in Cell Biology*, 24(9), 506–514. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2014.05.003>
- Holtzman, D. M., Bales, K. R., Tenkova, T., Fagan, A. M., Parsadanian, M., Sartorius, L. J., Mackey, B., Olney, J., McKeel, D., Wozniak, D., & Paul, S. M. (2000). Apolipoprotein E isoform-dependent amyloid deposition and neuritic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(6), 2892–2897. <https://doi.org/10.1073/pnas.050004797>
- Hosoi, A., Su, Y., Torikai, M., Jono, H., Ishikawa, D., Soejima, K., Higuchi, H., Guo, J., Ueda, M., Suenaga, G., Motokawa, H., Ikeda, T., Senju, S., Nakashima, T., & Ando, Y. (2016).

- Novel Antibody for the Treatment of Transthyretin Amyloidosis. *The Journal of Biological Chemistry*, 291(48), 25096–25105. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.738138>
- Hrcic, R., Wall, J., Wolfenbarger, D. A., Murphy, C. L., Schell, M., Weiss, D. T., & Solomon, A. (2000). Antibody-Mediated Resolution of Light Chain-Associated Amyloid Deposits. *The American Journal of Pathology*, 157(4), 1239–1246. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64639-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64639-1)
- Iannuzzi, C., Irace, G., & Sirangelo, I. (2015). The effect of glycosaminoglycans (GAGs) on amyloid aggregation and toxicity. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 20(2), 2510–2528. <https://doi.org/10.3390/molecules20022510>
- Ihne, S., Morbach, C., Sommer, C., Geier, A., Knop, S., & Störk, S. (2020). Amyloidosis-the Diagnosis and Treatment of an Underdiagnosed Disease. *Deutsches Arzteblatt International*, 117(10), 159–166. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0159>
- Ino, H., Doi, Y., Liefwaard, L., Cookson, L., Chen, C., Itoh, H., Igarashi, H., & Nakano, A. (2019). Evaluation of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of a Single Intravenous Dose of Miridesap in Healthy Japanese Subjects. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 8(5), 612–618. <https://doi.org/10.1002/cpdd.631>
- Kastritis, E., & Dimopoulos, M. A. (2017). Prognosis and risk assessment in AL amyloidosis - There and back again. *British Journal of Haematology*, 177(3), 343–345. <https://doi.org/10.1111/bjh.14587>
- Kastritis, E., Palladini, G., Minnema, M. C., Wechalekar, A. D., Jaccard, A., Lee, H. C., Sancharawala, V., Gibbs, S., Mollee, P., Venner, C. P., Lu, J., Schönland, S., Gatt, M. E., Suzuki, K., Kim, K., Cibeira, M. T., Beksac, M., Libby, E., Valent, J., ... Comenzo, R. L. (2021). Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, 385(1), 46–58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028631>
- Kastritis, E., Papassotiriou, I., Merlini, G., Milani, P., Terpos, E., Basset, M., Akalestos, A., Russo, F., Psimenou, E., Apostolou, F., Roussou, M., Gavriatopoulou, M., Eleutherakis-Papaiakovou, E., Fotiou, D., Ziogas, D. C., Papadopoulou, E., Pamboucas, C., Dimopoulos, M. A., & Palladini, G. (2018). Growth Differentiation Factor-15 Is a New Biomarker for Survival and Renal Outcomes in Light Chain Amyloidosis. *Blood*, 131(14), 1568–1575.
- Kastritis, E., Sancharawala, V., & Merlini, G. (2021). Subcutaneous daratumumab + bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone (VCd) in patients with newly diagnosed light chain (AL) amyloidosis: Updated results from the phase 3 ANDROMEDA study. *Journal of Clinical Oncology*, 39(15\_suppl), 8003–8003. [https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.8003](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8003)
- Kastritis, E., Terpos, E., Roussou, M., Gavriatopoulou, M., Pamboucas, C., Boletis, I., Marinaki, S., Apostolou, T., Nikitas, N., Gkortzolidis, G., Michalis, E., Delimpasi, S., & Dimopoulos, M. A. (2012). A phase 1/2 study of lenalidomide with low-dose oral cyclophosphamide and low-dose dexamethasone (RdC) in AL amyloidosis. *Blood*, 119(23), 5384–5390. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-12-396903>

- Kretschmer, A., Schwanbeck, R., Valerius, T., & Rösner, T. (2017). Antibody Isotypes for Tumor Immunotherapy. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, *44*(5), 320–326. <https://doi.org/10.1159/000479240>
- Kumar, S., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., Hayman, S. R., Buadi, F. K., Colby, C., Laumann, K., Zeldenrust, S. R., Leung, N., Dingli, D., Greipp, P. R., Lust, J. A., Russell, S. J., Kyle, R. A., Rajkumar, S. V., & Gertz, M. A. (2012). Revised Prognostic Staging System for Light Chain Amyloidosis Incorporating Cardiac Biomarkers and Serum Free Light Chain Measurements. *Journal of Clinical Oncology*, *30*(9), 989–995. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5724>
- Kumar, S. K., Gertz, M. A., Lacy, M. Q., Dingli, D., Hayman, S. R., Buadi, F. K., Short-Detweiler, K., Zeldenrust, S. R., Leung, N., Greipp, P. R., Lust, J. A., Russell, S. J., Kyle, R. A., Rajkumar, S. V., & Dispenzieri, A. (2011). Recent improvements in survival in primary systemic amyloidosis and the importance of an early mortality risk score. *Mayo Clinic Proceedings*, *86*(1), 12–18. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0480>
- Kyle, R. A., Linos, A., Beard, C. M., Linke, R. P., Gertz, M. A., O’Fallon, W. M., & Kurland, L. T. (1992). Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*, *79*(7), 1817–1822.
- Liepnieks, J. J., & Benson, M. D. (2007). Progression of cardiac amyloid deposition in hereditary transthyretin amyloidosis patients after liver transplantation. *Amyloid: The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The Official Journal of the International Society of Amyloidosis*, *14*(4), 277–282. <https://doi.org/10.1080/13506120701614032>
- Lobato, L., & Rocha, A. (2012). Transthyretin amyloidosis and the kidney. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, *7*(8), 1337–1346. <https://doi.org/10.2215/CJN.08720811>
- Lousada, I., Comenzo, R. L., Landau, H., Guthrie, S., & Merlini, G. (2015). Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Advances in Therapy*, *32*(10), 920–928. <https://doi.org/10.1007/s12325-015-0250-0>
- Maurer, M. S., Bokhari, S., Damy, T., Dorbala, S., Drachman, B. M., Fontana, M., Grogan, M., Kristen, A. V., Lousada, I., Nativi-Nicolau, J., Cristina Quarta, C., Rapezzi, C., Ruberg, F. L., Witteles, R., & Merlini, G. (2019). Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circulation. Heart Failure*, *12*(9), e006075. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075>
- Maurer, M. S., Hanna, M., Grogan, M., Dispenzieri, A., Witteles, R., Drachman, B., Judge, D. P., Lenihan, D. J., Gottlieb, S. S., Shah, S. J., Steidley, D. E., Ventura, H., Murali, S., Silver, M. A., Jacoby, D., Fedson, S., Hummel, S. L., Kristen, A. V., Damy, T., ... THAOS Investigators. (2016). Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *Journal of the American College of Cardiology*, *68*(2), 161–172. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.596>
- Maurer, M. S., Schwartz, J. H., Gundapaneni, B., Elliott, P. M., Merlini, G., Waddington-Cruz, M., Kristen, A. V., Grogan, M., Witteles, R., Damy, T., Drachman, B. M., Shah, S. J., Hanna, M., Judge, D. P., Barsdorf, A. I., Huber, P., Patterson, T. A., Riley, S.,

- Schumacher, J., ... ATTR-ACT Study Investigators. (2018). Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine*, 379(11), 1007–1016. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>
- Melzi d'Eril, G., Tagnochetti, T., Nauti, A., Klersy, C., Papalia, A., Vadacca, G., Moratti, R., & Merlini, G. (2003). Biological Variation of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Healthy Individuals. *Clinical Chemistry*, 49(9), 1554–1555. <https://doi.org/10.1373/49.9.1554>
- Merlini, G., Ascari, E., Amboldi, N., Bellotti, V., Arbustini, E., Perfetti, V., Ferrari, M., Zorzoli, I., Marinone, M. G., & Garini, P. (1995). Interaction of the anthracycline 4'-iodo-4'-deoxydoxorubicin with amyloid fibrils: inhibition of amyloidogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(7), 2959–2963. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.7.2959>
- Merlini, G., & Bellotti, V. (2003). Molecular mechanisms of amyloidosis. *The New England Journal of Medicine*, 349(6), 583–596. <https://doi.org/10.1056/NEJMra023144>
- Merlini, G., Seldin, D. C., & Gertz, M. A. (2011). Amyloidosis: Pathogenesis and New Therapeutic Options. *Journal of Clinical Oncology*, 29(14), 1924–1933. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.2271>
- Merlini, G., & Stone, M. J. (2006). Dangerous small B-cell clones. *Blood*, 108(8), 2520–2530. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-03-001164>
- Michael, M., Kastritis, E., Delimpassi, S., Michalis, E., Repoussis, P., Kyrtsionis, M.-C., Katodritou, E., Anagnostopoulos, N., Zervas, K., Dimopoulos, M. A., & Greek Myeloma Study Group. (2010). Clinical characteristics and outcome of primary systemic light-chain amyloidosis in Greece. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 10(1), 56–61. <https://doi.org/10.3816/CLML.2010.n.006>
- Michalon, A., Hagenbuch, A., Huy, C., Varela, E., Combaluzier, B., Damy, T., Suhr, O. B., Saraiva, M. J., Hock, C., Nitsch, R. M., & Jan Grimm. (2021). A human antibody selective for transthyretin amyloid removes cardiac amyloid through phagocytic immune cells. *Nature Communications*, 12(1), 3142. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23274-x>
- Misra, P., Blancas-Mejia, L. M., & Ramirez-Alvarado, M. (2019). Mechanistic Insights into the Early Events in the Aggregation of Immunoglobulin Light Chains. *Biochemistry*, 58(29), 3155–3168. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.9b00311>
- Muchtar, E., Dispenzieri, A., Magen, H., Grogan, M., Mauermann, M., McPhail, E. D., Kurtin, P. J., Leung, N., Buadi, F. K., Dingli, D., Kumar, S. K., & Gertz, M. A. (2021). Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *Journal of Internal Medicine*, 289(3), 268–292. <https://doi.org/10.1111/joim.13169>
- Muchtar, E., Dispenzieri, A., Wisniowski, B., Palladini, G., Milani, P., Merlini, G., Schönland, S., Veelken, K., Hegenbart, U., Kumar, S., Kastritis, E., Dimopoulos, M. A., Liedtke, M., Witteles, R., Sanchorawala, V., Szalat, R., Landau, H. J., Petrlik, E., Lentzsch, S., ... Gertz, M. A. (2021). Graded Cardiac Response Criteria for AL Amyloidosis: The Impact of Depth of Cardiac Response on Survival. *Blood*, 138(Supplement 1), 2720–2720. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-149222>

- Muchtar, E., Gertz, M. A., Kyle, R. A., Lacy, M. Q., Dingli, D., Leung, N., Buadi, F. K., Hayman, S. R., Kapoor, P., Hwa, Y. L., Fonder, A., Hobbs, M., Gonsalves, W., Kourelis, T. V., Warsame, R., Russell, S., Lust, J. A., Lin, Y., Go, R. S., ... Dispenzieri, A. (2019). A Modern Primer on Light Chain Amyloidosis in 592 Patients With Mass Spectrometry-Verified Typing. *Mayo Clinic Proceedings*, 94(3), 472–483. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.08.006>
- Nasr, S. H., Said, S. M., Valeri, A. M., Sethi, S., Fidler, M. E., Cornell, L. D., Gertz, M. A., Dispenzieri, A., Buadi, F. K., Vrana, J. A., Theis, J. D., Dogan, A., & Leung, N. (2013). The diagnosis and characteristics of renal heavy-chain and heavy/light-chain amyloidosis and their comparison with renal light-chain amyloidosis. *Kidney International*, 83(3), 463–470. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.414>
- Nevone, A., Merlini, G., & Nuvolone, M. (2020). Treating Protein Misfolding Diseases: Therapeutic Successes Against Systemic Amyloidoses. *Frontiers in Pharmacology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01024>
- NovoNordisk. (2021, July 12). Prothena and Novo Nordisk announce acquisition agreement for Prothena’s ATTR amyloidosis programme. Press releases. Ανακτήθηκε 15 Οκτωβρίου 2023 από: <https://www.novonordisk.com/content/nncorp/global/en/news-and-media/news-and-ir-materials/news-details.html?id=67562>
- Nuvolone, M., & Merlini, G. (2016). Systemic amyloidosis: novel therapies and role of biomarkers. *Nephrology Dialysis Transplantation*, gfw305. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw305>
- Nuvolone, M., & Merlini, G. (2017). Systemic amyloidosis: novel therapies and role of biomarkers. *Nephrology, Dialysis, Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 32(5), 770–780. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw305>
- Nuvolone, M., Nevone, A., & Merlini, G. (2022). Targeting Amyloid Fibrils by Passive Immunotherapy in Systemic Amyloidosis. *BioDrugs*, 36(5), 591–608. <https://doi.org/10.1007/s40259-022-00550-w>
- O’Hanlon, R., O’Shea, P., Ledwidge, M., O’Loughlin, C., Lange, S., Conlon, C., Phelan, D., Cunningham, S., & McDonald, K. (2007). The biologic variability of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable heart failure patients. *Journal of Cardiac Failure*, 13(1), 50–55. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2006.09.003>
- Palha, J. A., Ballinari, D., Amboldi, N., Cardoso, I., Fernandes, R., Bellotti, V., Merlini, G., & Saraiva, M. J. (2000). 4'-Iodo-4'-Deoxydoxorubicin Disrupts the Fibrillar Structure of Transthyretin Amyloid. *The American Journal of Pathology*, 156(6), 1919–1925. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65065-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65065-1)
- Palladini, G., Campana, C., Klersy, C., Balduini, A., Vadacca, G., Perfetti, V., Perlini, S., Obici, L., Ascari, E., d’Eril, G. M., Moratti, R., & Merlini, G. (2003). Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation*, 107(19), 2440–2445. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000068314.02595.B2>

- Palladini, G., Dispenzieri, A., Gertz, M. A. A., Wechalekar, A., Hawkins, P. N., Schonland, S. O., Hegenbart, U., Comenzo, R. L., Kastiris, E., Dimopoulos, M. A., Jaccard, A., Klersy, C., & Merlini, G. (2010). Validation of the Criteria of Response to Treatment In AL Amyloidosis. *Blood*, *116*(21), 1364–1364. <https://doi.org/10.1182/blood.V116.21.1364.1364>
- Palladini, G., Dispenzieri, A., Gertz, M. A., Kumar, S., Wechalekar, A., Hawkins, P. N., Schönland, S., Hegenbart, U., Comenzo, R., Kastiris, E., Dimopoulos, M. A., Jaccard, A., Klersy, C., & Merlini, G. (2012). New Criteria for Response to Treatment in Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis Based on Free Light Chain Measurement and Cardiac Biomarkers: Impact on Survival Outcomes. *Journal of Clinical Oncology*, *30*(36), 4541–4549. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.7614>
- Palladini, G., Hegenbart, U., Milani, P., Kimmich, C., Foli, A., Ho, A. D., Rosin, M. V., Albertini, R., Moratti, R., Merlini, G., & Schönland, S. (2014). A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood*, *124*(15), 2325–2332. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-570010>
- Palladini, G., & Merlini, G. (2016). What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood*, *128*(2), 159–168. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-629790>
- Palladini, G., & Merlini, G. (2022). How I treat AL amyloidosis. *Blood*, *139*(19), 2918–2930. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008737>
- Palladini, G., Milani, P., & Merlini, G. (2015). Novel strategies for the diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, *13*(11), 1195–1211. <https://doi.org/10.1586/14779072.2015.1093936>
- Pepys, M. B., Dyck, R. F., de Beer, F. C., Skinner, M., & Cohen, A. S. (1979). Binding of serum amyloid P-component (SAP) by amyloid fibrils. *Clinical and Experimental Immunology*, *38*(2), 284–293.
- Pepys, M. B., Herbert, J., Hutchinson, W. L., Tennent, G. A., Lachmann, H. J., Gallimore, J. R., Lovat, L. B., Bartfai, T., Alanine, A., Hertel, C., Hoffmann, T., Jakob-Roetne, R., Norcross, R. D., Kemp, J. A., Yamamura, K., Suzuki, M., Taylor, G. W., Murray, S., Thompson, D., ... Hawkins, P. N. (2002). Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature*, *417*(6886), 254–259. <https://doi.org/10.1038/417254a>
- Pepys, M. B., Rademacher, T. W., Amatayakul-Chantler, S., Williams, P., Noble, G. E., Hutchinson, W. L., Hawkins, P. N., Nelson, S. R., Gallimore, J. R., & Herbert, J. (1994). Human serum amyloid P component is an invariant constituent of amyloid deposits and has a uniquely homogeneous glycostructure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *91*(12), 5602–5606. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.12.5602>
- Picken, M. M. (2020). The Pathology of Amyloidosis in Classification: A Review. *Acta Haematologica*, *143*(4), 322–334. <https://doi.org/10.1159/000506696>
- Planté-Bordeneuve, V., & Said, G. (2011). Familial amyloid polyneuropathy. *The Lancet. Neurology*, *10*(12), 1086–1097. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70246-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70246-0)

- Rapezzi, C., Merlini, G., Quarta, C. C., Riva, L., Longhi, S., Leone, O., Salvi, F., Ciliberti, P., Pastorelli, F., Biagini, E., Coccolo, F., Cooke, R. M. T., Bacchi-Reggiani, L., Sangiorgi, D., Ferlini, A., Cavo, M., Zamagni, E., Fonte, M. L., Palladini, G., ... Perlini, S. (2009). Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*, *120*(13), 1203–1212. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334>
- Renz, M., Torres, R., Dolan, P. J., Tam, S. J., Tapia, J. R., Li, L., Salmans, J. R., Barbour, R. M., Shughrue, P. J., Nijjar, T., Schenk, D., Kinney, G. G., & Zago, W. (2016). 2A4 binds soluble and insoluble light chain aggregates from AL amyloidosis patients and promotes clearance of amyloid deposits by phagocytosis. *Amyloid*, *23*(3), 168–177. <https://doi.org/10.1080/13506129.2016.1205974>
- Richards, D. B., Cookson, L. M., Barton, S. V., Liefwaard, L., Lane, T., Hutt, D. F., Ritter, J. M., Fontana, M., Moon, J. C., Gillmore, J. D., Wechalekar, A., Hawkins, P. N., & Pepys, M. B. (2018). Repeat doses of antibody to serum amyloid P component clear amyloid deposits in patients with systemic amyloidosis. *Science Translational Medicine*, *10*(422). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan3128>
- Richards, D. B., Cookson, L. M., Berges, A. C., Barton, S. V., Lane, T., Ritter, J. M., Fontana, M., Moon, J. C., Pinzani, M., Gillmore, J. D., Hawkins, P. N., & Pepys, M. B. (2015a). Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component. *New England Journal of Medicine*, *373*(12), 1106–1114. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504942>
- Richards, D. B., Cookson, L. M., Berges, A. C., Barton, S. V., Lane, T., Ritter, J. M., Fontana, M., Moon, J. C., Pinzani, M., Gillmore, J. D., Hawkins, P. N., & Pepys, M. B. (2015b). Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component. *New England Journal of Medicine*, *373*(12), 1106–1114. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504942>
- Richey, T., Foster, J. S., Williams, A. D., Williams, A. B., Stroh, A., Macy, S., Wooliver, C., Heidel, R. E., Varanasi, S. K., Ergen, E. N., Trent, D. J., Kania, S. A., Kennel, S. J., Martin, E. B., & Wall, J. S. (2019). Macrophage-Mediated Phagocytosis and Dissolution of Amyloid-Like Fibrils in Mice, Monitored by Optical Imaging. *The American Journal of Pathology*, *189*(5), 989–998. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2019.01.011>
- Schou, M., Gustafsson, F., Nielsen, P. H., Madsen, L. H., Kjaer, A., & Hildebrandt, P. R. (2007). Unexplained week-to-week variation in BNP and NT-proBNP is low in chronic heart failure patients during steady state. *European Journal of Heart Failure*, *9*(1), 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2006.05.001>
- Seymour, C. (2023, August 12). Extended Treatment With CAEL-101 Plus SOC Therapy Proves Safe in Light-Chain Amyloidosis. OncLive. Ανακτήθηκε 12 Οκτωβρίου 2023 από: <https://www.onclive.com/view/extended-treatment-with-cael-101-plus-soc-therapy-proves-safe-in-light-chain-amyloidosis>
- Sipe, J. D., Benson, M. D., Buxbaum, J. N., Ikeda, S.-I., Merlini, G., Saraiva, M. J. M., & Westermark, P. (2010). Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* :



*The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The Official Journal of the International Society of Amyloidosis*, 17(3–4), 101–104. <https://doi.org/10.3109/13506129.2010.526812>

- Skinner, M., Sanchorawala, V., Seldin, D. C., Dember, L. M., Falk, R. H., Berk, J. L., Anderson, J. J., O'Hara, C., Finn, K. T., Libbey, C. A., Wiesman, J., Quillen, K., Swan, N., & Wright, D. G. (2004). High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Annals of Internal Medicine*, 140(2), 85–93. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-2-200401200-00008>
- Staron, A., Zheng, L., Doros, G., Connors, L. H., Mendelson, L. M., Joshi, T., & Sanchorawala, V. (2021). Marked progress in AL amyloidosis survival: a 40-year longitudinal natural history study. *Blood Cancer Journal*, 11(8), 139. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00529-w>
- Stroo, E., Koopman, M., Nollen, E. A. A., & Mata-Cabana, A. (2017). Cellular Regulation of Amyloid Formation in Aging and Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00064>
- Suhr, O., Grogan, M., & Martins de Silva. (2021). 2021 Emerging Science Abstracts. *Neurology*, 96(22), e2783–e2788. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012044>
- Theodorakakou, F., Fotiou, D., Dimopoulos, M. A., & Kastiris, E. (2022). Future Developments in the Treatment of AL Amyloidosis. *Hemato*, 3(1), 131–152. <https://doi.org/10.3390/hemato3010012>
- Vaisman-Mentesh, A., Gutierrez-Gonzalez, M., DeKosky, B. J., & Wine, Y. (2020). The Molecular Mechanisms That Underlie the Immune Biology of Anti-drug Antibody Formation Following Treatment With Monoclonal Antibodies. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01951>
- Valent, J., Liedtke, M., Zonder, J., Molina, M.A., Udata, C., Ianus, J., Trippree, J., Catini, J., Quarta, C.C. Safety and tolerability of CAEL-101, an anti-amyloid monoclonal antibody, combined with anti-plasma cell dyscrasia therapy in patients with light-chain amyloidosis: 18-month results of a phase 2 study. {abstract} Presented at: 2023 EHA Congress; June 8-15, 2023; Frankfurt, Germany. Abstract S204.  
Ανακτήθηκε 12 Οκτωβρίου 2023 από: [https://library.ehaweb.org/eha/2023/eha2023-congress/387904/jason.valent.safety.and.tolerability.of.cael-101.an.anti-amyloid.monoclonal.html?f=menu%3D16%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Ace\\_id%3D2489%2Aot\\_id%3D27922%2Atrend%3D4016%2Amarker%3D4176](https://library.ehaweb.org/eha/2023/eha2023-congress/387904/jason.valent.safety.and.tolerability.of.cael-101.an.anti-amyloid.monoclonal.html?f=menu%3D16%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Ace_id%3D2489%2Aot_id%3D27922%2Atrend%3D4016%2Amarker%3D4176)
- Wall, J. S., Heidel, R. E., Stuckey, A., Martin, E. B., Richey, T., Williams, A., Foster, J. S., Whittle, B., Fu, Y., Powell, D., Lands, R. H., Guthrie, S., & Kennel, S. J. (2020). Detection of Systemic AL Amyloidosis and Differentiation of AL from Attr Using 124I-p5+14 PET Imaging. *Blood*, 136(Supplement 1), 17–18. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-143307>
- Wall, J. S., Kennel, S. J., Richey, T., Allen, A., Stuckey, A., Weiss, D. T., Macy, S. D., Barbour, R., Seubert, P., Solomon, A., & Schenk, D. (2011). Generation and Characterization of Anti-AA Amyloid-Specific Monoclonal Antibodies. *Frontiers in Immunology*, 2. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2011.00032>

- Wall, J. S., Kennel, S. J., Stuckey, A. C., Long, M. J., Townsend, D. W., Smith, G. T., Wells, K. J., Fu, Y., Stabin, M. G., Weiss, D. T., & Solomon, A. (2010). Radioimmuno-detection of amyloid deposits in patients with AL amyloidosis. *Blood*, *116*(13), 2241–2244. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-273797>
- Wang, Y.-D., Zhao, C.-Y., & Yin, H.-Z. (2012). Primary hepatic amyloidosis: a mini literature review and five cases report. *Annals of Hepatology*, *11*(5), 721–727. [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)31450-4](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31450-4)
- Wechalekar, A., Antoni, G., Al Azzam, W., Bergström, M., Biswas, S., Chen, C., Cheriyan, J., Cleveland, M., Cookson, L., Galette, P., Janiczek, R. L., Kwong, R. Y., Lukas, M. A., Millns, H., Richards, D., Schneider, I., Solomon, S. D., Sörensen, J., Storey, J., ... Falk, R. H. (2022). Pharmacodynamic evaluation and safety assessment of treatment with antibodies to serum amyloid P component in patients with cardiac amyloidosis: an open-label Phase 2 study and an adjunctive immuno-PET imaging study. *BMC Cardiovascular Disorders*, *22*(1), 49. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02407-6>
- Wechalekar, A. D., Schonland, S. O., Kastritis, E., Gillmore, J. D., Dimopoulos, M. A., Lane, T., Foli, A., Foard, D., Milani, P., Rannigan, L., Hegenbart, U., Hawkins, P. N., Merlini, G., & Palladini, G. (2013). A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood*, *121*(17), 3420–3427. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-12-473066>
- Wechalekar, A., Foard, D., Whelan, C., Fontana, M., Lane, T., Quarta, C., Mahmood, S., Lachmann, H., Gillmore, J. D., & Hawkins, P. N. (2016). Challenges of Using NT-ProBNP for Response Assessment in Systemic AL Amyloidosis - Analysis of a Prospective Study. *Blood*, *128*(22), 4511–4511. <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.4511.4511>
- Wechalekar, A., Palladini, G., Molina, M. A., Kastritis, E., Ianus, J., Catini, J., Quarta, C. C., & Liedtke, M. (2023). PB2150: CARDIAC AMYLOID REACHING FOR EXTENDED SURVIVAL (CARES) TRIALS: 2 PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PHASE 3 TRIALS ASSESSING CAEL-101 IN PATIENTS WITH MAYO STAGES IIIA/IIIB AL AMYLOIDOSIS. *HemaSphere*, *7*(S3), e990776f. <https://doi.org/10.1097/01.HS9.0000975360.99077.6f>
- Wechalekar, A., Schonland, S. O., Kastritis, E., Hawkins, P. N., Dimopoulos, M. A., Russo, P., Lane, T., Foli, A., Foard, D., Milani, P., Rannigan, L., Hegenbart, U., Gillmore, J. D., Merlini, G., & Palladini, G. (2011). European Collaborative Study of Treatment Outcomes in 347 Patients with Systemic AL Amyloidosis with Mayo Stage III Disease. *Blood*, *118*(21), 995–995. <https://doi.org/10.1182/blood.V118.21.995.995>
- Wilson, M. R., Yerbury, J. J., & Poon, S. (2008). Potential roles of abundant extracellular chaperones in the control of amyloid formation and toxicity. *Mol. BioSyst.*, *4*(1), 42–52. <https://doi.org/10.1039/B712728F>
- Yeo, K.-T. J., Wu, A. H. B., Apple, F. S., Kroll, M. H., Christenson, R. H., Lewandrowski, K. B., Sedor, F. A., & Butch, A. W. (2003). Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, *338*(1–2), 107–115. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2003.08.01>