



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

**«ISATUXIMAB- Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ISATUXIMAB ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑ-
ΠΛΟ ΜΥΕΛΩΜΑ»**

**“ISATUXIMAB- CLINICAL DEVELOPMENT OF ISATUXIMAB IN PATIENTS WITH MUL-
TIPLE MYELOMA”**

Όνομα Δίπλα Κλεοπάτρα

Αρ. μητρώου 20180645

Επάγγελμα/ή Ιδιότητα Νοσηλεύτρια ΠΕ

Επιβλέπων καθηγητής ΜΔΕ Κοσ Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ,

Διευθυντής του ΠΜΣ: «Κλινικές Μελέτες: Σχεδιασμός και Εκτέλεση» της Ιατρικής Σχολής
ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2021



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

*«ISATUXIMAB- Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ISATUXIMAB ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑ-
ΠΛΟ ΜΥΕΛΩΜΑ»*

*“ISATUXIMAB- CLINICAL DEVELOPMENT OF ISATUXIMAB IN PATIENTS WITH MUL-
TIPLE MYELOMA”*

Όνομα Δίπλα Κλεοπάτρα

Αρ. μητρώου 20180645

Επάγγελμα/ή Ιδιότητα Νοσηλεύτρια ΠΕ

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

Επιβλέπων Κος Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Διευθυντής του ΠΜΣ: «Κλινικές Μελέτες: Σχεδιασμός και Εκτέλεση» της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Κα Γαβριατοπούλου Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια Θεραπευτικής-Μεθολογίας Κλινικής Έρευνας της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Κος Καστρίτης Ευστάθιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Θεραπευτικής Παθολογίας-Ογκολογίας, Θεραπευτική Κλινική της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2021

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Με την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλλαν στην εκπόνησή της.

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέπων καθηγητή μου, κύριο Τέρπο Ευάγγελο, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε εξ' αρχής, αναθέτοντάς μου το συγκεκριμένο θέμα, καθώς και την καθηγήτρια κυρία Γαβριατοπούλου Μαρία και τον καθηγητή κύριο Καστρίτη Ευστράτιο, για την επιστημονική τους καθοδήγηση και τις υποδείξεις τους από την αρχή μέχρι το τέλος.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένειά μου για όλη τη στήριξη, τη συμπαράσταση και την κατανόησή τους, καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Δίπλα Κλεοπάτρα
Μάρτιος 2021

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ ΚΑΙ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Περιεχόμενα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	3
ΛΙΣΤΑ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ.....	6
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	8
ABSTRACT	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	10
Σχετικά με το isatuximab:	12
ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.....	12
Μελέτη φάσης I: Το isatuximab ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση του πολλαπλού μυελώματος (Martin <i>et al</i> , 2019).....	12
Καταλληλότητα.....	13
Σχεδιασμός μελέτης και θεραπεία.....	13
Πίνακας 1	14
Σχεδιασμός μελέτης	14
Στόχοι μελέτης	14
Τοξικότητα που περιορίζει τη δόση	14
Φαρμακοκινητική / φαρμακοδυναμική αξιολόγηση.....	15
Στατιστικά στοιχεία.....	15
Χαρακτηριστικά ασθενών	16
Πίνακας 2	17
Βασικά δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά της νόσου	17
Ασφάλεια.....	18
Πίνακας 3	19
Αντιδράσεις έγχυσης ανάλογα με τον αριθμό των εγχύσεων και το επίπεδο δόσης	19
Πίνακας 4	20
Οι συχνότερες TEAEs	20
Φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική.....	21
Πίνακας 5	21
Φαρμακοκινητικές παράμετροι του Isatuximab στον Κύκλο 1	21
Σχήμα 1	22
Σχέση μεταξύ πληρότητας υποδοχέα (RO), συγκέντρωσης isatuximab και απόκρισης.	22
Αποτελεσματικότητα.....	22
Σχήμα 2	23
Περίληψη των δεδομένων απόκρισης σε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα.	23
Πίνακας 6	24
Επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου - Εκτιμήσεις Kaplan – Meier	24
Αποτελέσματα.....	24
Σχήμα 3	25
Διάγραμμα Kaplan – Meier για την επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....	26
Μελέτη φάσης 2:.....	26
Σχεδιασμός μελέτης	27
Σχήμα 4	28
Σχεδιασμός μελέτης	28
Αποτελεσματικότητα.....	28

Σχήμα 5 Καμπύλες	29
Karlan-Meier της PFS (αξιολόγηση μέσω IRC)	29
Σχήμα 6	30
Καμπύλες Karlan-Meier της OS (αξιολόγηση μέσω IRC)	30
Ανεπιθύμητες Ενέργειες	30
Πίνακας 7	31
Οι πιο συχνές TEAE	31
Αποτελέσματα	32
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	32
Μελέτη IKEMA	32
Βασικά κριτήρια εισαγωγής ασθενών	33
Πίνακας 8	33
Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού ασθενών στη μελέτη	33
Σχεδιασμός Μελέτης και Μεθοδολογία	34
Σχήμα 7	34
Σχεδιασμός μελέτης και δοσολογίες	34
Μετρήσεις αποτελεσμάτων / Καταληκτικά σημεία	35
Πίνακας 9	36
Αξιολογήσεις και χρονοδιάγραμμα	36
Στατιστικά Στοιχεία	36
Αποτελέσματα	37
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	38
Μελέτη ICARIA – MM	38
Σχεδιασμός μελέτης	38
Σχήμα 8	39
Σχεδιασμός Μελέτης	39
Κριτήρια Ένταξης:	39
Ανεπιθύμητες ενέργειες	40
Πίνακας 10	40
Ανεπιθύμητες Ενέργειες	40
Αποτελεσματικότητα	42
Πίνακας 11	43
Εικόνα 4	45
Καμπύλες Karlan-Meier της PFS – πληθυσμός ITT – ICARIA-MM (αξιολόγηση μέσω IRC)	45
Εικόνα 5	46
Καμπύλες Karlan-Meier της OS – πληθυσμός ITT – ICARIA-MM	46
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	47
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	47
Βιβλιογραφία	Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.

ΛΙΣΤΑ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

AE:	Ανεπιθύμητη ενέργεια
ALP:	Αλκαλική φωσφατάση
ALT:	Αλανίνη αμινοτρανσφεράση
AST:	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση
AUC:	Περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος - χρόνου
B2M:	Μικροσφαιρίνη
BM:	Μυελός των οστών
C:	Συγκέντρωση isatuximab
CBR:	Ποσοστό κλινικού οφέλους
Clast	Τελευταία μετρήσιμη συγκέντρωση πλάσματος
Cmax:	Μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος
CR:	Πλήρης ανταπόκριση
DLT:	Τοξική περιοριστική δόση
EBMT:	Ευρωπαϊκής Ομάδας για Μεταμόσχευση Αίματος και Μυελού
EC1:	Ασθενείς τυπικού κινδύνου και υψηλού κινδύνου
EC2:	Μόνο ασθενείς υψηλού κινδύνου
EC50:	Μισή μέγιστη αποτελεσματική συγκέντρωση
ECOG PS:	Ανατολική Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα
EM:	Εξωμυελικός
EMA	Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων
E _{max} :	Μέγιστη επίδραση που αποδίδεται στο μοντέλο φαρμάκου
EOT:	Ολοκλήρωση θεραπείας
FDA:	Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (Η.Π.Α.)
Ig:	Ανοσοσφαιρίνη
IMiD:	Ανοσορρυθμιστικό φάρμακο (thalidomide or lenalidomide)
IMWG:	Διεθνής Ομάδα Εργασίας Μυελώματος
IPd:	Isatuximab + Pomalidomide + Dexamethasone
IR:	Αντίδραση έγχυσης
ISS:	Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης
ITT :	Πρόθεση θεραπείας

IV:	Ενδοφλέβια χορήγηση
MM:	Πολλαπλούν μυέλωμα
MR:	Ελάχιστη ανταπόκριση
MTD:	Μέγιστη ανεκτή δόση
ORR:	Συνολικό ποσοστό απόκρισης
ORTC:	Ευρωπαϊκός Οργανισμός Έρευνας και Θεραπείας του Καρκίνου
PC:	Πλασματοκύτταρα
Pd:	Pomalidomide + Dexamethasone
PD:	Πρόοδος νόσου
PFS:	Χρόνος από την πρώτη δόση έως την εξέλιξη της νόσου ή το θάνατο/ επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου
PFS2:	Χρόνος σε ένα δεύτερο συμβάν προοδευτικής νόσου ή θανάτου
PI:	Αναστολέας πρωτεασώματος
PK:	Ανάλυση φαρμακοκινητικής
PR:	Συνολική μερική απόκριση
Q2W:	Κάθε 2 εβδομάδες
QW:	Εβδομαδιαία
R-ISS:	Αναθεωρημένο Διεθνές Σύστημα Καταγραφής Σταδίου του Πολλαπλού Μυελώματος
RO:	Πληρότητα υποδοχέα.
RRMM:	Υποτροπιάζον/ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα
SCT:	Μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων
URTI:	Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
VGPR:	Πολύ καλή Μερική Απόκριση
TEAE:	Ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν στη θεραπεία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι η ανάλυση της κλινικής σημασίας του Isatuximab σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα. Το πολλαπλούν μυέλωμα αποτελεί μία κακοήθεια των πλασματοκυττάρων μέσα στον μυελό των οστών που παρεμποδίζει την λειτουργία του φυσιολογικού μυελού των οστών, ενώ το isatuximab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) το οποίο χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της νόσου.

Συγκεκριμένα, αναλύονται μελέτες φάσης I, φάσης II και φάσης III όπου το isatuximab μελετάται ως μονοθεραπεία, αλλά και σαν συνδυασμός θεραπειών. Κάθε κεφάλαιο αντιστοιχεί στην ανάλυση μιας μελέτης και περιλαμβάνονται υποκατηγορίες όπως η καταλληλότητα του isatuximab, ο σχεδιασμός των μελετών, οι στόχοι των μελετών, αξιολογήσεις ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της χορήγησης isatuximab, φαρμακοκινητικές αξιολογήσεις και στατιστικά στοιχεία. Οι παραπάνω υποκατηγορίες είναι μόνο μερικές από εκείνες που θα αναλυθούν εκτενώς παρουσιάζοντας τους ανάλογους πίνακες και διαγράμματα.

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό το γεγονός ότι η ερευνητική προσπάθεια για την αντιμετώπιση της νόσου είναι εντατική και σαν αποτέλεσμα αυτής της προσπάθειας νέα φάρμακα έχουν προστεθεί για την αντιμετώπισή του τα τελευταία χρόνια, αλλά και νεότερα φάρμακα βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο ανάπτυξης ή και έχουν εγκριθεί για την θεραπεία ορισμένων κατηγοριών ασθενών με μυέλωμα. Για την σωστή αντιμετώπιση της νόσου και λόγω των ιδιοτήτων της όσον αφορά την θεραπεία και την παρακολούθηση, προτείνεται να αντιμετωπίζεται σε εξειδικευμένα κέντρα. Επίσης είναι σημαντικό, όταν υπάρχει διαθέσιμο κλινικό πρωτόκολλο, οι ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα να εντάσσονται και να λαμβάνουν θεραπεία στα πλαίσια κλινικών πρωτοκόλλων, καθώς έτσι έχουν την ευκαιρία να λάβουν σύγχρονες θεραπείες.

ABSTRACT

The aim of this study was to analyze the clinical significance of Isatuximab in patients with multiple myeloma. Multiple myeloma is a plasma cell malignancy within the bone marrow that interferes with normal bone marrow function and isatuximab is a monoclonal antibody (mAb) used to treat the disease.

Specifically, phase I, phase II and phase III studies are analyzed where isatuximab is studied as monotherapy, but also as a combination of therapies. Each chapter corresponds to a study analysis and includes subcategories such as isatuximab suitability, study design, study objectives, safety and efficacy evaluations of isatuximab, pharmacokinetic evaluations and statistics, just a few of which will be analyzed. extensively presenting the corresponding tables and diagrams.

It is particularly important that the research effort to treat the disease is intensive and as a result of this effort new drugs have been added to treat it in recent years, but newer drugs are also in an advanced stage of development or have been approved for the treatment of certain categories of patients with myeloma. For the correct treatment of the disease and due to its peculiarities in terms of treatment and monitoring, it is recommended to be treated in specialized centers. It is also important, when a clinical protocol is available, for patients with multiple myeloma to join and receive treatment within clinical protocols, in order to have the opportunity to gain access to innovative treatments

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το πολλαπλόν μυελώμα αποτελεί μία κακοήθεια των πλασματοκυττάρων. Τα πλασματοκύτταρα, είναι κύτταρα που υπό φυσιολογικές συνθήκες παράγουν τα αντισώματα, δηλαδή πρωτεΐνες που είναι ειδικευμένες για να «προσκολλώνται» σε διαφορετικό για κάθε μια αντιγόνο (ξένη πρωτεΐνη), όπως για παράδειγμα σε αντιγόνα μικροβίων ή ιών, με αποτέλεσμα να απενεργοποιούν αυτά τα αντιγόνα ή να στρέφουν άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού έναντι αυτών των «εχθρικών» αντιγόνων που βρίσκονται π.χ. στην επιφάνεια των ιών ή των μικροβίων.

Στην περίπτωση όμως του πολλαπλού μυελώματος, τα πλασματοκύτταρα υφίσταται κακοήθη εξαλλαγή. Τα κακοήθη πλασματοκύτταρα παράγουν αντισώματα ή και απλά τμήματα αντισωμάτων, τις λεγόμενες παραπρωτεΐνες (ανάλογα με τη δομή των παραγόμενων αντισωμάτων, διαχωρίζονται οι μορφές πολλαπλού μυελώματος). Παράγονται από έναν κλώνο πλασματοκυττάρων και έτσι λέγονται μονοκλωνικές πρωτεΐνες, γιατί όλα τα πλασματοκύτταρα παράγουν την ίδια παραπρωτεΐνη. Αυτά τα αντισώματα έχουν όλα τις ίδιες φυσικοχημικές ιδιότητες, έτσι στην εξέταση που ονομάζεται ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών (ή λευκωμάτων) εμφανίζονται σαν μια ομογενής πυκνή περιοχή.

Η αναπαραγωγή αυτών των κακοήθων πλασματοκυττάρων μέσα στον μυελό των οστών παρεμποδίζει την λειτουργία του φυσιολογικού μυελού των οστών. Παρεμποδίζεται δηλαδή η ανάπτυξη και ωρίμανση των αιμοποιητικών κυττάρων στο μυελό των οστών ώστε αναπτύσσεται αναιμία ή χαμηλά αιμοπετάλια (θρομβοπενία).

Ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων του μυελώματος μέσα στον μυελό των οστών, οι αλληλεπιδράσεις τους με τα άλλα κύτταρα και η ενεργοποίηση κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, έχουν ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών. Οι οστεοκλάστες είναι κύτταρα τα οποία διασπών την οστέινη ουσία των οστών και αυξάνεται η δραστηριότητα τους από ουσίες που εκκρίνονται από τα κακοήθη πλασματοκύτταρα. Οι οστεοβλάστες είναι τα κύτταρα εκείνα που αναδομούν το οστό και καταστέλλονται από ουσίες που παράγουν τα πλασματοκύτταρα. Έτσι διαταράσσεται ο οστικός μεταβολισμός με αποτέλεσμα μεγάλη απώλεια οστικής μάζας και βλάβες των οστών, που μπορούν να προκαλέσουν κατάγματα και πόνους. Η διάλυση του οστικού ιστού απελευθερώνει αυξανόμενες ποσότητες ασβεστίου που μπορεί να προκαλέσει διάφορες επιπλοκές, όπως βλάβες των νεφρών, κόπωση, σύγχυση, καρδιακές αρρυθμίες, ναυτία και έμετο.

Η παραγωγή παραπρωτεϊνών εμποδίζει τον σχηματισμό φυσιολογικών αντισωμάτων, καθιστώντας τον ασθενή πιο επιρρεπή σε λοιμώξεις και η παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων και κυρίως ορισμένων τμημάτων που λέγονται ελαφρές αλυσίδες, μπορεί να προκαλέσει απόφραξη των νεφρικών σωληναρίων, με συνέπεια την βλάβη της λειτουργίας των νεφρών. Συχνά η νεφρική ανεπάρκεια αποτελεί το πρώτο εύρημα για την διάγνωση του μυελώματος.

Οι περισσότεροι ασθενείς με μυέλωμα εμφανίζονται κατά την διάγνωση με συμπτώματα, σημεία και εργαστηριακά ευρήματα ενεργής νόσου όπως επώδυνες οστεολυτικές βλάβες (πόνους στα οστά, την μέση, κατάγματα), υπερασβεστιαμία, αναιμία και νεφρική ανεπάρκεια.

Το πολλαπλούν μυέλωμα δεν είναι σπάνια νόσος, καθώς αντιστοιχεί περίπου στο 10% του συνόλου των αιματολογικών κακοηθειών και είναι μια χρόνια και ανίατη νόσος, η οποία χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση υποτροπών, ακόμα και εάν μετά την αρχική αγωγή υπάρξει πλήρης ύφεση. Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της συστηματικής αντιμυελωματικής αγωγής είναι ιδιαίτερα σημαντική στην λήψη θεραπευτικών αποφάσεων, καθώς νεότερες και αποτελεσματικές θεραπείες έχουν προστεθεί. Η θεραπευτική αγωγή των συμπτωματικών ασθενών με μυέλωμα έχει ως σκοπό αφενός την ελάττωση της παραγωγής των πλασματοκυττάρων (αντινεοπλασματική αγωγή) και αφετέρου την αντιμετώπιση των επιπλοκών της νόσου.

Τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης είναι η ανταπόκριση θεωρείται μερική όταν διαπιστώνεται μείωση άνω του 50% των επιπέδων της μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης στον ορό και μείωση άνω του 90% της συγκέντρωσης των ελαφρών αλυσίδων στα ούρα, ενώ χαρακτηρίζεται ως πλήρης όταν δεν ανιχνεύεται πλέον μονοκλωνική σφαιρίνη στον ορό και στα ούρα και επιπλέον το ποσοστό των πλασματοκυττάρων του μυελού είναι λιγότερο από 5%. Η μέτρηση των ελεύθερων ελαφρών αλυσίδων στον ορό είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη μέθοδος που επιτρέπει την μέτρηση των παθολογικών επιπέδων των αλυσίδων ακόμα και σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμη παραπρωτεΐνη με ανοσοκαθίλωση.

Βασικό κριτήριο για την επιλογή της αρχικής θεραπείας είναι η ικανότητα του ασθενή ή όχι για μεγαθεραπεία και αυτόλογη μεταμόσχευση. Νεότεροι ασθενείς, συνήθως ηλικίας <65-70 έτη, που είναι σε καλή γενική κατάσταση είναι συνήθως υποψήφιοι για την χορήγηση μεγαθεραπείας και αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Σε ασθενείς που είναι δυνητικά υποψήφιοι για αυτόλογη μεταμόσχευση χορηγείται εισαγωγική θεραπεία, συνήθως με συνδυασμούς κορτιζόνης με κάποιο νεότερο παράγοντα που δεν είναι τοξικός για τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (τα οποία θα πρέπει να συλλεχθούν για την αυτόλογη μεταμόσχευση). Την εισαγωγική θεραπεία ακολουθεί η χορήγηση μεγαθεραπείας, με υποστήριξη αυτόλογης μεταμόσχευσης αρχέγονων κυττάρων που συνήθως συλλέγονται από το περιφερικό αίμα του ασθενή. Η μεγαθεραπεία με αυτόλογη μεταμόσχευση αυξάνει την μέση επιβίωση των αρρώστων με μυέλωμα σε σύγκριση με τη χορήγηση συμβατικής χημειοθεραπείας.

Ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι για αυτόλογη μεταμόσχευση (λόγω ηλικίας ή άλλων σοβαρών προβλημάτων υγείας) αντιμετωπίζονται με τον συνδυασμό αλκυλιούντων παραγόντων συνήθως από του στόματος, με κορτιζόνη σε μικρές ή μέσες δόσεις και σε συνδυασμό με νεότερα φάρμακα. Η θεραπεία διαρκεί για περίπου 1 έτος αναλόγως της ανταπόκρισης και της τοξικότητας.

Σε γενικές γραμμές η νόσος χαρακτηρίζεται από υποτροπές οι οποίες αντιμετωπίζονται με διαφορετικούς ή παρόμοιους συνδυασμούς φαρμάκων, όμως κάθε φορά η διάρκεια της ύφεσης της νόσου τείνει να έχει μικρότερη διάρκεια και τελικά γίνεται ανθεκτική στην θεραπεία (Πολλαπλούν μυέλωμα- Θεραπευτική κλινική Ογκολογική-Αιματολογική Μονάδα-Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα", Μονάδα Πλασματοκυτταρικών Δυσκρασιών, 2018).

Σχετικά με το isatuximab:

Το isatuximab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb), το οποίο συνδέεται σε έναν ειδικό επίτοπο του υποδοχέα CD38 στα κύτταρα του πολλαπλού μυελώματος. Το isatuximab δρα μέσω πολλών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένων του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου καρκινικών κυττάρων (απόπτωση) και της ανοσοτροποποιητικής δραστηριότητας. Το CD38 εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό και ομοιόμορφα στην επιφάνεια των κυττάρων πολλαπλού μυελώματος, γεγονός που το καθιστά πιθανό στόχο για θεραπείες που βασίζονται σε αντισώματα, όπως το isatuximab. Το isatuximab έχει εγκριθεί στην ΕΕ, στις ΗΠΑ, στην Ελβετία, στον Καναδά και στην Αυστραλία σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη για τη θεραπεία ορισμένων ενηλίκων με υποτροπιάζον ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα. Η αξιολόγηση του isatuximab συνεχίζεται σε πολλές κλινικές μελέτες Φάσης 3 σε συνδυασμό με τρέχουσες καθιερωμένες θεραπείες για το πολλαπλό μυέλωμα (Sanofi, 2020).

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Μελέτη φάσης I: Το isatuximab ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση του πολλαπλού μυελώματος (Martin *et al*, 2019)

Στη συγκεκριμένη μελέτη κλιμάκωσης/επέκτασης δόσης φάσης I, αξιολογήθηκε το isatuximab ως μονοθεραπεία (αντι-CD38 μονοκλωνικό αντίσωμα) σε ασθενείς με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα (RRMM). Οι ασθενείς που υποτροπιάζαν κατά τη διάρκεια ή μετά τη συνήθη θεραπεία, έλαβαν ενδοφλέβια isatuximab (εβδομαδιαία [QW] ή κάθε 2 εβδομάδες [Q2W]). Ο πρωταρχικός στόχος ήταν να προσδιοριστεί η μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) του isatuximab. Συνολικά, 84 ασθενείς έλαβαν ≥ 1 δόση isatuximab. Το MTD δεν επιτεύχθηκε, δηλαδή δεν παρατηρήθηκαν αθροιστικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αντιδράσεις έγχυσης (IRs), που εμφανίστηκαν σε 37/73 ασθενείς (51%) μετά την λήψη της υποχρεωτικής προφύλαξης. Οι IRs ήταν κυρίως βαθμού 1/2, εμφανίστηκαν κυρίως κατά τη διάρκεια του Κύκλου 1 και οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας σε δύο ασθενείς. Η πληρότητα των υποδοχέων CD38 έφτασε σε σταθερότητα 80% με isatuximab 20 mg/kg (δοκιμή υψηλότερης δόσης) και συσχετίστηκε με κλινική ανταπόκριση. Σε ασθενείς που έλαβαν isatuximab ≥ 10 mg/kg, το συνολικό ποσοστό απόκρισης

(ORR) ήταν 23,8% (15/63), συμπεριλαμβανομένης μιας πλήρους απόκρισης. Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που έλαβαν θεραπεία με isatuximab 10 mg/kg (QW ή Q2W), το ORR ήταν 16,7% (3/18). Η μέση διάρκεια (εύρος) της απόκρισης σε δόσεις ≥ 10 mg/kg ήταν 25 (8-30) εβδομάδες μεταξύ των ασθενών υψηλού κινδύνου έναντι 36 (6-85) εβδομάδων για άλλους ασθενείς.

Καταλληλότητα

Ασθενείς με RRMM και άλλες αιματολογικές κακοήθειες συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Ωστόσο, βάσει της πρώιμης κλινικής δραστηριότητας και της υψηλής έκφρασης CD38 σε MM, το πρωτόκολλο τροποποιήθηκε κατά τη διάρκεια της κλιμάκωσης της δόσης (στα 10 mg/kg εβδομαδιαίως [QW]) και συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση RRMM που είχαν εμφανίσει πρόοδο νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά τη συνήθη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου ενός ανοσορρυθμιστικού φαρμάκου και ενός αναστολέα πρωτεασώματος. Η έκφραση CD38 αφαιρέθηκε επίσης από τα κριτήρια εισαγωγής. Οι ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη διάγνωση της MM και είχαν εμφανίσει πρόοδο νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά τη συνήθη θεραπεία. Οι ασθενείς που επιλέχθηκαν ήταν ≥ 18 ετών, είχαν καλή κατάσταση απόδοσης (κατάσταση απόδοσης Karnofsky ≥ 60), καλή λειτουργία βασικών οργάνων (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αμινοτρανσφεράση αλανίνης, αλκαλική φωσφατάση και χολερυθρίνη $\leq 2,5 \times$ ανώτερο όριο φυσιολογικού κρεατινίνη ορού ≤ 2 ανώτατο όριο φυσιολογικού) και επαρκής λειτουργία μυελού των οστών (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων $\geq 1,0 \times 10^9 / l$, αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 75 \times 10^9/l$ και αιμοσφαιρίνη ≥ 9 g/dl). Τα βασικά κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν: προηγούμενη θεραπεία με αντι-CD38 κατευθυνόμενη θεραπεία, άλλη ταυτόχρονη ή προηγούμενη κακοήθεια, ενεργός λοίμωξη από HIV, AIDS ή ηπατίτιδα Β ή C, γνωστή νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος, εγκυμοσύνη ή θηλασμός, ή γνωστή δυσανεξία στα προϊόντα με έγχυση πρωτεϊνών.

Σχεδιασμός μελέτης και θεραπεία

Πρόκειται για μία μελέτη φάσης I, πολυκεντρική, ανοιχτού τύπου, κλιμακωτής δόσης του isatuximab ως μονοθεραπεία, που διεξήχθη στις ΗΠΑ, την Ισπανία και τη Γαλλία. Το Isatuximab χορηγήθηκε ενδοφλεβίως κάθε 2 εβδομάδες (Q2W) ή σε κύκλους 2 εβδομάδων QW, μέχρι την εξέλιξη της νόσου, την μη επιθυμητή τοξικότητα ή την ανάκληση της συγκατάθεσης.

Η κλιμάκωση της δόσης του Isatuximab σχεδιάστηκε από 0,0001 έως 20 mg/kg (Πίνακας 1). Μετά την κλιμάκωση της δόσης, προστέθηκαν δύο ομάδες επέκτασης στα 10 mg/kg Q2W. Μια άλλη ομάδα δοσολογίας, η οποία αξιολογεί την υψηλότερη δόση isatuximab (20 mg/kg QW), προστέθηκε μετά την αποτελεσματικότητα και τα φαρμακοκινητικά δεδομένα διατέθηκαν από το EC1. Η προαγωγή κατά των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση (IRRs) ήταν υποχρεωτική από την μελέτη των 3 mg/kg Q2W και μετά. Μετά τις φάσεις κλιμάκωσης της δόσης, σε δύο ομάδες επέκτασης προστέθηκαν 18 ασθενείς, ο καθένας στα 10 mg/kg

Q2W. Ο RRMM υψηλού κινδύνου ορίστηκε ως: μη φυσιολογικός γονότυπος (del [17p], > 3 αντίγραφα του 1q21, t [4; 14] ή t [14,16]) από κυτταρογενετική ή ενδιάμεσο φθορισμό υβριδισμού in situ. υποτροπή της νόσου εντός 6 μηνών από την αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων. ή προφίλ γονιδιακής έκφρασης υψηλού.

Πίνακας 1

Σχεδιασμός μελέτης

Accelerated escalation 1 patient/cohort		Basic escalation 3–6 patients/cohort		Dose expansion 18 patients/cohort	
0.0001 mg/kg	Q2W	0.3 mg/kg	Q2W	10 mg/kg	Q2W
0.001 mg/kg	Q2W	1 mg/kg	Q2W	EC1 EC2: High-risk [†]	
0.01 mg/kg	Q2W	3 mg/kg	Q2W		
0.03 mg/kg	Q2W	5 mg/kg	Q2W		
0.1 mg/kg	Q2W	10 mg/kg	Q2W		
		10 mg/kg	QW		
		20 mg/kg	Q2W		
		20* mg/kg ^a	QW		

Continuous safety assessment; efficacy assessment every 28 days

DLTs assessed in first 28-day cycle

^aCohort testing 20 mg/kg QW που προστέθηκαν μετά από ομάδες επέκτασης, με βάση φαρμακοκινητικά δεδομένα από τις ομάδες επέκτασης

[†]MM υψηλού κινδύνου που ορίζεται ως: del (17p), t (4; 14), t (14; 16), t (14; 20) ή > 3 αντίγραφα του 1q21. υποτροπή <6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση αυτόλογων βλαστικών κυττάρων. προφίλ υψηλού κινδύνου γονιδιακής έκφρασης.

Στόχοι μελέτης

Ο πρωταρχικός στόχος ήταν να προσδιοριστεί η μέγιστη ανεκτή δόση (MTD, η υψηλότερη δόση στην οποία εμφανίστηκαν τοξικές περιοριστικές δόσεις [DLTs] σε <2 από τους 6 ασθενείς, οι οποίες αξιολογήθηκαν κατά τις πρώτες 4 εβδομάδες θεραπείας) του isatuximab. Οι δευτερεύοντες στόχοι ήταν η αξιολόγηση της ασφάλειας/ανεκτικότητας, της φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής και της προκαταρκτικής αποτελεσματικότητας του isatuximab.

Τοξικότητα που περιορίζει τη δόση

Μία DLT ορίστηκε αρχικά ως εμφάνιση σχετιζόμενη με το isatuximab οποιουδήποτε από τα ακόλουθα συμβάντα: βαθμός ≥ 3 μη αιματολογική τοξικότητα, ουδετεροπενία βαθμού 4 ή θρομβοκυτταροπενία βαθμού 4 διάρκειας > 5 ημερών, αλλεργική αντίδραση βαθμού ≥ 2 ή υπερευαισθησία (δηλ. αντιδράσεις έγχυσης [IR]) ή οποιαδήποτε άλλη τοξικότητα που θεωρείται από τους ερευνητές ή χορηγός ως περιοριστική της δόσης. Ο ορισμός DLT τροποποιή-

θηκε στην κοόρτη 3 mg/kg Q2W για να εξαλειφθεί ο βαθμός ≤ 2 IR ως μέρος του ορισμού DLT, καθώς οι ασθενείς που παρουσίαζαν βαθμού 2 IRs πριν από το τέλος της έγχυσης, κατάφεραν να ολοκληρώσουν τη δόση isatuximab με τη σωστή διαχείριση.

Αξιολόγηση ασφάλειας και αποτελεσματικότητας

Η αξιολόγηση της ασφάλειας ήταν συνεχιζόμενη, με φυσική εξέταση, εργαστηριακές εξετάσεις και αναφορές ανεπιθύμητων συμβάντων. ΑΕ που σχετίζονται με το Isatuximab και ξεκίνησαν λίγο μετά την έγχυση, καταγράφηκαν ως IR και τα μεμονωμένα συμπτώματα καταγράφηκαν ως ΑΕs ιδιαίτερου ενδιαφέροντος. Οι κλινικές αποκρίσεις αξιολογήθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια απόκρισης της Ευρωπαϊκής Ομάδας για Μεταμόσχευση Αίματος και Μυελού (EBMT) (Bladé & et al, Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant, 1998) και η εκτίμησή τους γινόταν κάθε 28 ημέρες. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με ORR (συνολική μερική απόκριση [PR]) και κλινικό όφελος (CBR) (συνολική ελάχιστη απόκριση).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν στη θεραπεία (TEAE) ορίστηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες (AE) που αναπτύχθηκαν, επιδεινώθηκαν (κατά την κρίση του ερευνητή) ή έγιναν σοβαρές κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι IRs θεωρήθηκαν ανεπιθύμητα συμβάντα ιδιαίτερου ενδιαφέροντος και παρακολούθηθηκαν στενά. Πρόσθετες αξιολογήσεις ασφάλειας περιλάμβαναν: εργαστηριακές, πνευμονολογικές και καρδιαγγειακές αξιολογήσεις.

Οι αποκρίσεις αξιολογήθηκαν σύμφωνα με τον τύπο της νόσου. Οι αποκρίσεις MM ταξινομήθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια EBMT, με το συνολικό ποσοστό απόκρισης (ORR) να ορίζεται ως η επίτευξη ελάχιστης μερικής απόκρισης και το ποσοστό κλινικού οφέλους να ορίζεται ως η επίτευξη ελάχιστης απόκρισης.

Φαρμακοκινητική / φαρμακοδυναμική αξιολόγηση

Οι συγκεντρώσεις του Isatuximab στο πλάσμα προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας μια επικυρωμένη δοκιμασία ανοσοαπορρόφησης συνδεδεμένης με ένζυμο με χαμηλότερο όριο ποσοτικού προσδιορισμού 0,5 ng/ml. Οι μεμονωμένες φαρμακοκινητικές παράμετροι εκτιμήθηκαν με μη διαμεριστική ανάλυση. Η πληρότητα των υποδοχέων (RO) προήλθε από την πυκνότητα του υποδοχέα που εκτιμήθηκε με ποσοτικό προσδιορισμό κυτταρομετρίας ροής.

Στατιστικά στοιχεία

Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν στον πληθυσμό που είχε υποβληθεί σε πλήρη θεραπεία δηλαδή σε ασθενείς που έλαβαν ≥ 1 δόση isatuximab (ακόμη και αν δεν ήταν πλήρης). Τα συνεχή δεδομένα συνοψίστηκαν χρησιμοποιώντας περιγραφικά στατιστικά στοιχεία. Το PFS ελήφθη ως μια εκ των υστέρων μεταβλητή και αναλύθηκε για ασθενείς που έλαβαν δό-

σεις ≥ 10 mg/kg με τη μέθοδο Kaplan-Meier, με ασθενείς από την ομάδα EC2 που αναλύθηκαν ξεχωριστά.

Χαρακτηριστικά ασθενών

Αρχικά, στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με RRMM και άλλες αιματολογικές κακοήθειες (τρεις με λέμφωμα non-Hodgkin και δύο με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία), ενώ στην παρούσα ανάλυση περιλαμβάνονται μόνο οι ασθενείς με RRMM. Σύνολο 84 ασθενείς με RRMM υποβλήθηκαν σε θεραπεία από τον Ιούνιο/2010 έως τον Δεκέμβριο/2014. 4 ασθενείς με RRMM υποβλήθηκαν σε θεραπεία στις ομάδες με επιταχυνόμενη κλιμάκωσης της δόσης, 36 στις βασικές ομάδες αύξησης δόσης, 37 στις ομάδες φάσης επέκτασης (EC1, n = 19, EC2, n = 18) και 7 στην ομάδα των 20 mg/kg QW. Οι ομάδες των 0,3 και 3 mg/kg επεκτάθηκαν η καθεμία σε έξι ασθενείς λόγω DLT που ήταν σύμφωνες με IR και τρεις ασθενείς των οποίων η νόσος εξελίχθηκε πριν από την ολοκλήρωση του κύκλου 2, αντικαταστάθηκαν για αξιολόγηση DLT (απουσία DLTs). Και οι 84 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στον πληθυσμό που έλαβε θεραπεία.

Συνολικά, οι ασθενείς είχαν λάβει κατά μέσο όρο 5 προηγούμενες γραμμές θεραπείας και το 62% είχε λάβει καρφιλζομίμπη ή πομαλιδομίδη. Στην κοόρτη EC2 υψηλού κινδύνου, ο μέσος αριθμός προηγούμενων γραμμών ήταν 5,5 (2-8) και το 72% είχε λάβει προηγούμενη καρφιλζομίμπη ή πομαλιδομίδη. Το 89% των ασθενών υψηλού κινδύνου είχαν ασυνήθιστη κυτταρογενετική. Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και τα επιλεγμένα βασικά χαρακτηριστικά της νόσου συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2

Βασικά δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά της νόσου

Characteristics	All (n = 84)	Isatuximab dose		
		≤ 5 mg/kg (n = 21)	10 mg/kg (n = 49)	20 mg/kg (n = 14)
Age				
Median (range), years	64 (40–81)	64 (41–77)	62.9 (40–81)	63.5 (49–74)
≥ 65 years, n (%)	38 (45)	9 (43)	24 (49)	5 (36)
Male/female, n (%)	49 (58)/35 (42)	12 (57)/9 (43)	28 (57)/21 (43)	9 (64)/5 (36)
ECOG PS, n (%)				
0	11 (13)	1 (5)	8 (16)	2 (14)
1	58 (69)	15 (71)	32 (65)	11 (79)
2	15 (18)	5 (24)	9 (18)	1 (7)
Median time since diagnosis, years (range)	5.84 (1.2–22.8)	4.91 (1.8–9.9)	5.85 (1.2–22.8)	5.99 (3.0–12.9)
MM subtype, n (%)				
IgA	15 (18)	6 (29)	7 (14)	2 (14)
IgD	1 (1)	0	1 (2)	0
IgG	44 (52)	7 (33)	27 (55)	10 (71)
IgM	1 (1)	0	1 (2)	0
Light-chain (κ + λ)	23 (27)	8 (38)	13 (27)	2 (14)
ISS stage at baseline, n (%)				
I	29 (35)	9 (43)	15 (31)	5 (36)
II	30 (36)	7 (33)	19 (39)	4 (29)
III	23 (27)	4 (19)	14 (29)	5 (36)
Missing	2 (2)	1 (5)	1 (2)	0
Median BM PCs, % (range)				
Albumin < 35 g/l, n (%)	31 (37)	7 (33)	22 (45)	2 (14)
B2M ≥ 5.5 mg/l, n (%)	23 (27)	4 (19)	14 (29)	5 (36)
EM plasmacytoma at baseline, n (%)	12 (14)	4 (19)	7 (14)	1 (7)
Median no. of prior treatment lines (range)	5 (1–13)	6 (2–13)	5 (1–13)	4.5 (2–7)
Prior SCT, n (%)	68 (81)	18 (86)	36 (73)	14 (100)
Prior treatments, n (%)				
Bortezomib	83 (99)	21 (100)	49 (100)	13 (93)
Carfilzomib	36 (43)	4 (19)	25 (51)	7 (50)
Lenalidomide	79 (94)	19 (90)	48 (98)	12 (86)
Pomalidomide	34 (40)	4 (19)	23 (47)	7 (50)
PI and IMiD	84 (100)	21 (100)	49 (100)	14 (100)

Το θεραπευτικό σχήμα ορίζεται ως ≥ 1 προγραμματισμένος κύκλος ενός μεμονωμένου παράγοντα ή συνδυαστικής θεραπείας, ανεξάρτητα από το εάν η θεραπεία χορηγείται ως μέρος ενός προγραμματισμένου θεραπευτικού κύκλου.

Η γραμμή θεραπείας ορίζεται ως ≥ 1 προγραμματισμένος κύκλος μονοθεραπείας ή συνδυαστικής θεραπείας ή ακολουθία θεραπειών με προγραμματισμένο τρόπο (Dimopoulos & et al, 2011).

Ασφάλεια

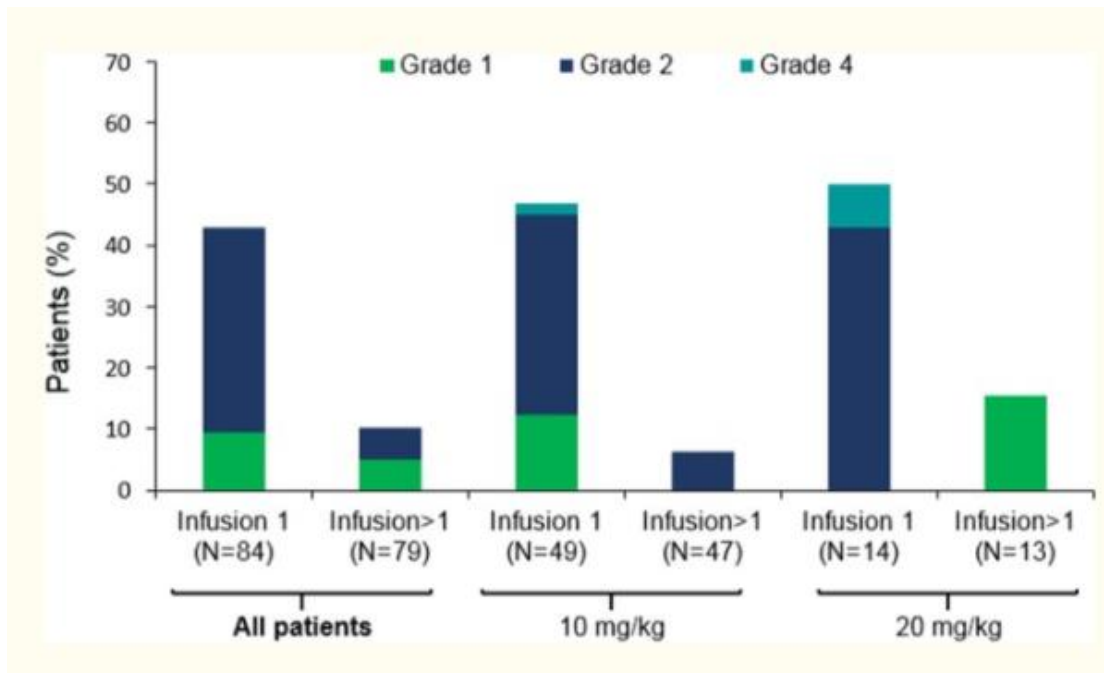
Οι ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω εξέλιξης της νόσου ήταν $n = 72$ (85,7%), για άλλους λόγους (συμπεριλαμβανομένης της προτίμησης του ασθενούς) ήταν $n = 8$ (9,5%) ή λόγω ΑΕ $n = 4$ (4,8%). Συνολικά, η μέση διάρκεια της έκθεσης του isatuximab ήταν 11 (2–120) εβδομάδες, με ένα μέσο 5 κύκλων των 2 εβδομάδων. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία 10 και 20 mg/kg, η μέση διάρκεια έκθεσης ήταν 14,4 εβδομάδες και 14,9 εβδομάδες, αντίστοιχα. Η μέση σχετική ένταση δόσης του isatuximab ήταν 98% και ήταν σταθερή μεταξύ των επιπέδων της δόσης. Ο μέσος χρόνος έγχυσης για την πρώτη και τις επόμενες εγχύσεις ήταν 3,50 και 2,60 ώρες, αντίστοιχα, για το isatuximab 10 mg/kg και 5,76 και 4,0 ώρες, αντίστοιχα, για το isatuximab 20 mg/kg.

DLTs παρατηρήθηκαν σε δύο ασθενείς κατά τη διάρκεια του κύκλου 1. Και οι δύο ήταν βαθμού 2 IR. Και οι δύο ασθενείς ολοκλήρωσαν την πρώτη έγχυση, δεν διέκοψαν τη θεραπεία λόγω των IRs και δεν παρουσίασαν IR σε επόμενους κύκλους. Μετά από αυτά τα συμβάντα, το πρωτόκολλο τροποποιήθηκε για να αφαιρεθούν οι βαθμοί ≥ 2 IRs από τον ορισμό DLT, καθώς αυτά τα συμβάντα δεν εξαρτώνταν από τη δοσολογία και δεν είχαν συνέχεια. Το πρωτόκολλο τροποποιήθηκε επίσης σε αυτό το σημείο για να επιβάλει υποχρεωτικής προφυλακτικής θεραπείας για την προφύλαξη IRs. Μετά τη χορήγηση υποχρεωτικής προφυλακτικής θεραπείας, 36/73 ασθενείς (49,3%) εμφάνισαν ΑΕ σύμφωνα με τις εκθέσεις σε υπέρυθρες ακτινοβολίες.

Από τους ασθενείς (στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις $\leq 0,3$ mg/kg) που έλαβαν την πρώτη δόση isatuximab πριν από την έναρξη της υποχρεωτικής προφύλαξης, 3/7 ασθενείς (43%) παρουσίασαν IRs. Συνολικά, οι IRs που αναφέρθηκαν ως ΑΕs ιδιαίτερου ενδιαφέροντος ήταν βαθμού 1/2 στο 94% των ασθενών (Πίνακας 3). Στις δόσεις του isatuximab ≥ 10 mg/kg, 47,6% των ασθενών εμφάνισαν IRs με την πρώτη έγχυση και 8,3% με επόμενες εγχύσεις. Οι IRs συνήθως υποχωρούσαν την ίδια μέρα είτε φυσικά, είτε με θεραπεία. Τα πιο κοινά συμπτώματα ($\geq 5\%$) που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια των IR ήταν ρίγη, δύσπνοια (12% το καθένα από αυτά), ναυτία (11%), πονοκέφαλος (8%), δυσφορία στο στήθος (7%) και πυρεξία (6%), που ήταν όλα βαθμού 1/2. Δύο ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία λόγω IR 4ου βαθμού, ένας στα 20 mg/kg Q2W (άπνοια βαθμού 4, που σχετίζεται σίγουρα με τη διφαινυδραμίνη και πιθανώς σχετίζεται με το isatuximab), και ο άλλος στα 10 mg/kg Q2W (υπέρταση βαθμού 4). Οι εγχύσεις Isatuximab διακόπηκαν στο 29,8% των ασθενών και η πιο κοινή ΑΕ που είχε ως αποτέλεσμα τη διακοπή της δόσης ήταν η IR (27,0%). Μόνο τρεις ασθενείς διέκοψαν τη δόση σε επόμενες εγχύσεις (όλοι στα 10 mg/kg).

Πίνακας 3

Αντιδράσεις έγχυσης ανάλογα με τον αριθμό των εγχύσεων και το επίπεδο δόσης



Συνολικά, τα πιο συνηθισμένα (> 10%) TEAE, εξαιρουμένων των IRR και των αιματολογικών TEAE, ήταν κόπωση (37%), ναυτία (32%), λοίμωξη του άνω αναπνευστικού συστήματος (24%) και βήχας (23%). TEAEs που σχετίζονται με το isatuximab βαθμού 3/4 αναφέρθηκαν στο 17% των ασθενών. Σοβαρές TEAE αναφέρθηκαν στο 43% των ασθενών. Οι συχνότερες αιματολογικές εργαστηριακές ανωμαλίες βαθμού 3/4 κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν η λεμφοπενία (34%), η αναιμία (20%), η θρομβοπενία (17%) και η ουδετεροπενία (12%). η συχνότητα αυτών των ανωμαλιών δεν φαίνεται να εξαρτάται από τη δόση (Πίνακας 4). Ηπατικές και νεφρικές ανωμαλίες βαθμού 3/4 (εργαστηριακή αξιολόγηση) παρουσιάστηκαν ως εξής: αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, 4%. αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης, 4%; αυξημένη αλκαλική φωσφατάση και 1%; αυξημένη κρεατινίνη, 5%.

Πίνακας 4

Οι συχνότερες TEAEs

TEAE	All patients (n = 84), n (%)		Isatuximab dose		
	All grades	Grade 3/4	All grades/grade 3/4, no. of patients		
			≤ 5 mg/kg (n = 21)	10 mg/kg (n = 49)	20 mg/kg (n = 14)
Any TEAE	83 (99)	49 (58)	21/13	49/26	13/9
Most common TEAEs					
Fatigue	31 (37)	3 (4)	10/0	16/1	5/2
Nausea	27 (32)	0	6/0	19/0	2/0
Cough	19 (23)	0	5/0	11/0	3/0
URTI	20 (24)	0	3/0	13/0	4/0
Back pain	17 (20)	3 (4)	2/0	14/2	1/1
Diarrhea	17 (20)	0	3/0	11/0	3/0
Vomiting	14 (17)	0	2/0	10/0	2/0
Dyspnea	16 (19)	1 (1)	3/0	10/1	3/0
Headache	15 (18)	1 (1)	6/1	6/0	3/0
Pyrexia	16 (19)	2 (2)	6/1	9/1	1/0
Bone pain	12 (14)	3 (4)	4/1	8/2	0
Decreased appetite	12 (14)	0	1/0	9/0	2/0
Chills	11 (13)	0	5/0	6/0	0
Pneumonia	6 (7)	6 (7)	2/1	5/5	0/0
Laboratory abnormalities ^{a,b}					
Anemia	80 (98)	16 (20)	20/4	48/11	12/1
Lymphopenia	65 (79)	28 (34)	15/8	40/18	10/2
Leukopenia	63 (77)	7 (9)	16/1	38/6	9/0

a ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε $\geq 10\%$ των ασθενών (όλων των βαθμών) ή $> 5\%$ (βαθμός 3/4), εξαιρουμένων των αντιδράσεων έγχυσης

b Για εργαστηριακές ανωμαλίες, τα ποσοστά υπολογίζονται με βάση τον αριθμό των εκτιμήσιμων ασθενών για κάθε παράμετρο

Η καθυστέρηση χορήγησης της δόσης λόγω ΑΕ εμφανίστηκε σε 24 ασθενείς, συχνότερα λόγω λοίμωξης (n = 14). Τρεις ασθενείς εμφάνισαν καθυστέρηση έγχυσης > 5 ημερών λόγω μιας σχετιζόμενης με το isatuximab ΑΕ: ουδετεροπενία βαθμού 3 στον Κύκλο 2 (10 mg/kg Q2W), δύο επεισόδια μόλυνσης ανώτερου αναπνευστικού συστήματος βαθμού 2 για τον ίδιο ασθενή στους Κύκλους 16 και 20 (10 mg/kg QW) και πνευμονία βαθμού 3 στον Κύκλο 17 (3 mg/kg). Τέσσερις ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία λόγω TEAE: δύο ασθενείς με IR που περιγράφηκαν παραπάνω, ένας ασθενής λόγω πόνου στα οστά βαθμού 2 (5 mg/kg δεν σχετίζεται με το isatuximab) και ένας λόγω νεφρικής ανεπάρκειας που προκάλεσε θάνατο (10 mg/kg Q2W, δεν -σχετίζεται με το isatuximab). Υπήρξαν άλλοι 11 θάνατοι που όλοι εμφανίστηκαν > 30 ημέρες μετά την τελευταία δόση isatuximab και αποδόθηκαν στην πρόοδο νόσου (n = 10) ή σε λόγους που δεν σχετίζονται με το isatuximab (βακτηριακή μηνιγγίτιδα/σήψη, n = 1).

Φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική

Στις ομάδες επιταχυνόμενης κλιμάκωσης δόσης, το isatuximab δεν ήταν ανιχνεύσιμο (<0,5 ng/ml). Σε υψηλότερες δόσεις, η φαρμακοκινητική του isatuximab έδειξε μέτρια έως υψηλή συνολική μεταβλητότητα (συντελεστής διακύμανσης 14-81% της έκθεσης isatuximab). Η φαρμακοκινητική του Isatuximab φάνηκε να είναι μη γραμμική, καθώς η έκθεση (περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα - χρόνος [AUC] 2 εβδομάδες) αυξήθηκε κατά τρόπο μεγαλύτερο από αναλογία δόσης έως και 20 mg/kg Q2W. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν την παρουσία στοχευόμενης διάθεσης φαρμάκου. Συσσώρευση παρατηρήθηκε μετά από δοσολογία στα 10 ή 20 mg/kg QW ή Q2W, με τη συσσώρευση να είναι υψηλότερη στα 20 mg/kg QW (Πίνακας 5).

Πίνακας 5

Φαρμακοκινητικές παράμετροι του Isatuximab στον Κύκλο 1

Parameters	Isatuximab dose and schedule							
	0.3 mg/kg Q2W	1 mg/kg Q2W	3 mg/kg Q2W	5 mg/kg Q2W	10 mg/kg QW	10 mg/kg Q2W	20 mg/kg QW	20 mg/kg Q2W
No. of patients with evaluable PK	6	3	4	2	3	20	6	3
Infusion duration, h	2.53	4.38	4.53	4.28	2.30	2.32	4.88	5.88
t_{max} , h	2.49	4.35	6.99	7.65	2.25	4.75	4.30	5.87
C_{max} , µg/ml	2.09 (31)	13.5 (45)	55.3 (28)	135	183 (20)	180 (40)	356 (29)	469 (28)
AUC_{last} , µg h/ml	16.5 (73)	674 ^a	3120 (14)	14 200	17 400 (23) ^c	22 200 (50)	32 200 (33) ^c	49 900 (53)
$AUC_{1\text{ week}}$, µg h/ml	16.5 (73)	460 (81)	3110 (14)	9 180	17 000 (22)	14 400 (44)	31 700 (31)	33 300 (46)
$AUC_{2\text{ week}}$, µg h/ml	NC	NC	NC	13 100	NC	21 000 (54) ^b	NC	49 900 (53)

Τα δεδομένα είναι ο μέσος όρος (συντελεστής διακύμανσης%), εκτός από τη διάρκεια έγχυσης και το t_{max} , που είναι ο διάμεσος.

^a $n = 2$

^b $n = 5$

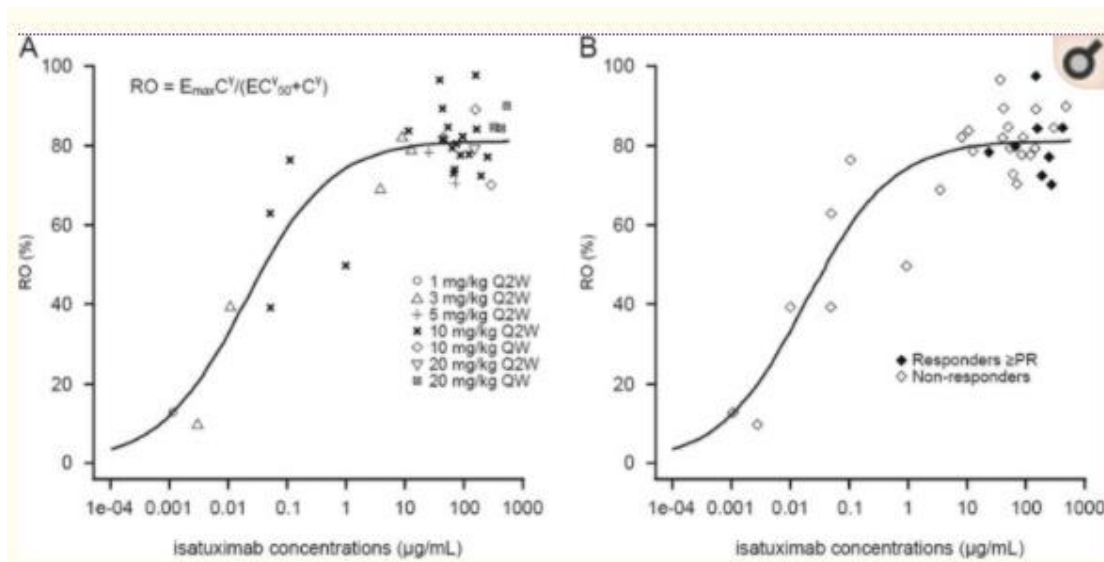
^c $n = 18$

Η σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του isatuximab στο πλάσμα και της RO στο τέλος του κύκλου 2 περιγράφεται από τη μέγιστη επίδραση που αποδίδεται στο μοντέλο φαρμάκου (E_{max}), με ένα E_{max} περίπου 80% (Σχήμα 1). Η E_{max} επιτεύχθηκε για συγκεντρώσεις που αντιστοιχούσαν σε 20 mg/kg Q2W. Η RO κυμαινόταν σε <20 mg/kg και κυμάνθηκε από περίπου 40 έως 80% στα 10 mg/kg Q2W. Συγκεκριμένα, η RO ήταν $\geq 70\%$ σε ασθενείς που πέτυχαν PR ή κάτι καλύτερο. Με τη συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης του isatuximab, της

RO και της φαρμακοκινητικής έκθεσης με την μέγιστη και ελάχιστη μεταβλητή στα 20 mg/kg, προστέθηκε η ομάδα των 20 mg/kg QW.

Σχήμα 1

Σχέση μεταξύ πληρότητας υποδοχέα (RO), συγκέντρωσης isatuximab και απόκρισης.



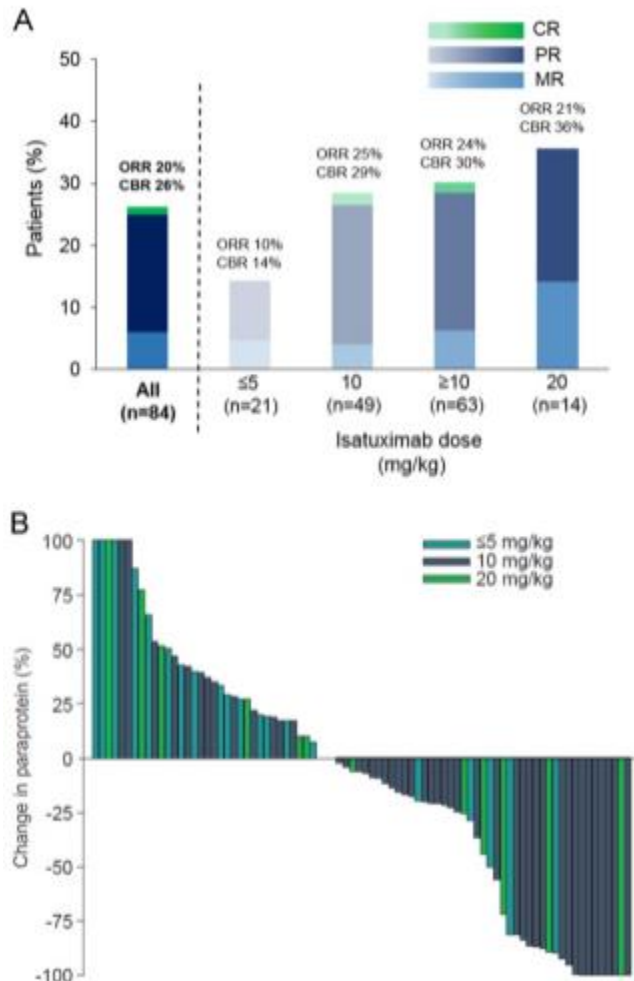
Σχέση μεταξύ **a** της RO και της συγκέντρωσης isatuximab και **b** RO, συγκέντρωση του isatuximab και απόκριση. $E_{max} = 81,3\%$, EC_{50} (μισή μέγιστη αποτελεσματική συγκέντρωση) = 0,019 µg / ml, $\gamma = 0,595$.

Αποτελεσματικότητα

Οι αντικειμενικές αποκρίσεις παρατηρήθηκαν σε δόσεις ≥ 1 mg/kg (δηλαδή, όταν η RO έγινε ανιχνεύσιμη). Σε ασθενείς που έλαβαν 1-5 mg/kg (n = 11) το ORR ήταν 18,2% και το CBR ήταν 27,3%. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ≥ 10 mg/kg (n = 63), το ORR ήταν 23,8% και το CBR ήταν 30,2% (Σχήμα 2A). Παρατηρήθηκε πλήρης ανταπόκριση (CR) σε 1 ασθενή (10 mg/kg QW) που είχε λάβει τέσσερις προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Η εκτίμηση της νόσου έδειξε PR στους Κύκλους 2 και 4, στη συνέχεια CR έως την τελευταία αξιολόγηση της νόσου στον Κύκλο 42. Στην ομάδα υψηλού κινδύνου, η ORR ήταν 16,7% και η CBR 27,8%. Σε ασθενείς με εξωμυελική νόσο, η ORR ήταν 25% (3/12 ασθενείς). Στο Σχήμα 2^A φαίνονται οι αλλαγές M-πρωτεΐνης και πιο συγκεκριμένα 11 ασθενείς πέτυχαν μείωση M-πρωτεΐνης > 90%. Για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία σε δόσεις ≥ 10 mg/kg, η μέση τιμή PFS ήταν 3,7 μήνες (95% CI 2,56 έως 5,78) ενώ για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγωγή με 10 mg/kg Q2W στην EC2, η μέση τιμή PFS ήταν 2,9 (95% CI 1,87 έως 5,49) (Πίνακας 6).

Σχήμα 2

Περίληψη των δεδομένων απόκρισης σε ασθενείς με υποτροπιάζον καιανθεκτικό πολύπλομο μυέλωμα.



A Ιστόγραμμα απόκρισης ανά επίπεδο δόσης isatuximab, χρησιμοποιώντας κριτήρια της Ευρωπαϊκής Ομάδας για Μεταμόσχευση Αίματος και Μυελού.

B Διάγραμμα αλλαγής παραπρωτεΐνης ανά επίπεδο δοσολογίας isatuximab σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με isatuximab ≥ 1 mg/kg. Η ανταπόκριση δεν αξιολογήθηκε σε τρεις ασθενείς (1 στα 10 mg/kg και 2 στα 20 mg/kg).

Πίνακας 6

Επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου - Εκτιμήσεις Kaplan – Meier

Progression-free survival—Kaplan–Meier estimates		
	≥10 mg/kg (excluding EC2) (N = 45)	HR cohort (EC2) (N = 18)
Number (%) of events	33 (73.3)	16 (88.9)
Number (%) of patients censored	12 (26.7)	2 (11.1)
Kaplan–Meier estimates	2.1 (1.12–2.89)	1.6 (0.85–2.79)
25th quantile (95th CI) (months)		
Median (95% CI) (months)	3.7 (2.56–5.78)	2.9 (1.87–5.49)
75th quantile (95th CI) (months)	9.2 (5.06–16.33)	5.9 (2.99–12.71)
Probability of surviving (95% CI)		
2 months	0.760 (0.630–0.890)	0.611 (0.386–0.836)
4 Months	0.471 (0.313–0.628)	0.438 (0.205–0.670)
6 Months	0.342 (0.185–0.499)	0.250 (0.042–0.458)
8 Months	0.308 (0.153–0.463)	0.125 (0.000–0.286)
12 Months	0.137 (0.015–0.258)	0.125 (0.000–0.286)
18 Months	0.068 (0.000–0.181)	0.063 (0.000–0.181)

Σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο isatuximab ≥ 10 mg / kg, ο μέσος χρόνος στην πρώτη απόκριση ήταν 4,29 (3,9-48,0) εβδομάδες. Για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 10 mg/kg εκτός της ομάδας υψηλού κινδύνου (n = 31), η μέση τιμή DOR (\geq PR) ήταν 36,14 (6,1-85,3) εβδομάδες. Η μέση DOR σε ασθενείς που έλαβαν 10 mg / kg στην ομάδα υψηλού κινδύνου ήταν 25,29 (8,0-30,0) εβδομάδες.

Αποτελέσματα

Αυτή η μελέτη φάσης I απέδειξε ότι η μονοθεραπεία με isatuximab ήταν γενικά ανεκτή έως και 20 mg/kg σε ασθενείς με RRMM. Οι IR ήταν τα πιο συνηθισμένα ΑΕ που σχετίζονται με τη θεραπεία, ήταν βαθμού 1/2 στο 95% των ασθενών και εμφανίστηκαν κυρίως με την πρώτη έγχυση. Έγινε διακοπή της έγχυσης λόγω IR στο 27% των ασθενών και μόνο δύο ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία λόγω αυτών.

Τα αρχικά φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά αποτελέσματα των ομάδων κλιμάκωσης της δόσης και της πρώτης EC έδειξαν τη σημασία της RO, καθώς μόνο οι ασθενείς που πέτυχαν RO $\geq 70\%$ πέτυχαν κλινική ανταπόκριση. Δεδομένου ότι η σταθερή τιμή της RO δεν επιτεύχθηκε σε δόσεις έως 10 mg/kg, συμπεριλήφθηκε μια επιπλέον ομάδα δόσης στα 20 mg/kg QW. Συνολικά, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι, συμπεριλαμβανομένης της RO, ήταν πιο ευνοϊκές σε αυτή τη δόση.

Η μονοθεραπεία με το Isatuximab έδειξε αξιοσημείωτη κλινική δραστηριότητα με ORR 24% σε δόσεις isatuximab ≥ 10 mg/kg σε αυτόν τον πληθυσμό RRMM που είχε λάβει ήδη βαριές θεραπείες. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς σε αυτή τη μελέτη είχαν λάβει κατά μέσο όρο 5 προη-

Η μονοθεραπεία με Elotuzumab δεν έδειξε την επιθυμητή ανταπόκριση (A Zonder & et al, 2012), αλλά ισχυρή δραστηριότητα με λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη. Τα πρόσφατα δεδομένα φάσης III από τις μελέτες POLLUX (daratumumab / lenalidomide / dexamethasone) και CASTOR (daratumumab / bortezomib / dexamethasone) δείχνουν ένα ακόμη μεγαλύτερο όφελος με τη χρήση του daratumumab σε αυτούς τους συνδυασμούς στην πρώιμη υποτροπή της νόσου (πρώτη έως τρίτη υποτροπή). Η προσθήκη του isatuximab στη λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη έχει δείξει κλινική υπόσχεση σε ασθενείς που έχουν ήδη υποβληθεί σε βαριά θεραπεία με RRMM (Martin & et al, A phase 1b study of isatuximab plus lenalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma, 2017).

Συμπερασματικά, η μονοθεραπεία με isatuximab ήταν γενικά καλά ανεκτή και έδειξε προκαταρκτική αποτελεσματικότητα στη θεραπεία του RRMM. Αν και δεν επιτεύχθηκε MTD, η βέλτιστη δόση μονοθεραπείας επιλέχθηκε ως 20 mg/kg εβδομαδιαίως για τέσσερις δόσεις ακολουθούμενη από δόση ανά Q2W.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Μελέτη φάσης 2:

Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη, πολυεθνική, πολυκεντρική, ανοιχτού τύπου, μελέτη φάσης 2, η οποία πραγματοποιήθηκε σε 17 κέντρα (14 στις ΗΠΑ, 2 στην Ισπανία και 1 στην Ελλάδα) και πρόκειται για μία μελέτη για την εύρεση κατάλληλης δοσολογίας του isatuximab στο υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα. Το πρωτόκολλο εγκρίθηκε από επιτροπές θεσμικής αναθεώρησης/επιτροπές δεοντολογίας και οι ασθενείς παρείχαν γραπτή ενημερωμένη συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους. Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και το Διεθνές Συμβούλιο Εναρμόνισης των Τεχνικών Απαιτήσεων για Φαρμακευτικά Προϊόντα για Ανθρώπινη Χρήση Ορθή Κλινική Πρακτική (Mikhael & et al, 2020).

Οι ενήλικες ασθενείς (≥ 18 ετών) με MM μπορούσαν να λάβουν μέρος στη μελέτη, εάν η νόσος τους ήταν ανθεκτική τόσο σε IMiD όσο και σε PI, ή εάν είχαν λάβει τρεις ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας που περιλάμβαναν IMiD και PI (SE & et al, 2013). Όλοι οι ασθενείς έπρεπε επίσης να έχουν λάβει αλκυλιωτικό παράγοντα, να είχαν μετρήσιμη ασθένεια και να είχαν εμφανίσει ελάχιστη ανταπόκριση ή καλύτερα, σε τουλάχιστον μία προηγούμενη γραμμή θεραπείας, σύμφωνα με τα κριτήρια ομοιόμορφης απόκρισης της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας Μυελώματος (IMWG). Άλλα βασικά κριτήρια για την επιλογή των ασθενών περιλάμβαναν την κατάσταση απόδοσης ECOG ≤ 2 , ή την κατάσταση απόδοσης Karnofsky ≥ 60 και την κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 ml/min. Οι ασθενείς με μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων περισσότερες από 12 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας της μελέτης είχαν επίσης δικαίωμα συμμετοχής. Αποκλείστηκαν ασθενείς με μυέλωμα IgM (Immunoglobulin M), αμυλοείδωση, σύνδρομο μυελοδυσπλαστικού ή λευχαιμία κυττάρων πλάσματος. Η προηγούμενη θεραπεία κατά του CD38 και καμία συγχορήγηση άλλου αντι-

καρκινικού φαρμάκου δεν επιτρεπόταν κατά τη διάρκεια της μελέτης (Palumbo & et al, 2015).

Η μελέτη ξεκίνησε στις 2 Ιουλίου 2014 και συνολικά 97 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με isatuximab στο τμήμα εύρεσης δόσης της μελέτης.

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 62 έτη (εύρος 38-85) και ο μέσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 5,8 έτη (εύρος 1,2-24,1). Συνολικά κατά την έναρξη, 36/97 (37,1%) ασθενείς είχαν νόσο Σταδίου III, 33/97 ασθενείς (34,0%) είχαν κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min και 28/97 (28,9%) ασθενείς είχαν τουλάχιστον μία κυτταρογενετική ανωμαλία υψηλού κινδύνου (17 με del [17p] και 15 με t [4:14]). Ο πληθυσμός της μελέτης είχε υποστεί βαριά θεραπεία, με μέσο όρο πέντε προηγούμενες γραμμές θεραπείας (εύρος, 2-14). Συνολικά, 82/97 (84,5%) ασθενείς ήταν διπλά ανθεκτικοί και 32/97 ασθενείς (33,0%) ήταν τετραπλά ανθεκτικοί .

Στον συνολικό πληθυσμό, οι ασθενείς έλαβαν κατά μέσο όρο 3 κύκλους (εύρος 1–19) και η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 13 εβδομάδες (εύρος 2-77). Στις ομάδες δόσεων ≥ 10 mg/kg, ο μέσος αριθμός κύκλων ήταν 4 και η μέση διάρκεια έκθεσης ήταν μεταξύ 14,0 και 15,9 εβδομάδων και στις τρεις ομάδες. Η μέση διάρκεια της έγχυσης isatuximab μειώθηκε μεταξύ της πρώτης έγχυσης και των επακόλουθων εγχύσεων, από 3,2 σε 2,6 ώρες για 10 mg/kg και 5,3 έως 4,4 ώρες για 20 mg/kg.

Σχεδιασμός μελέτης

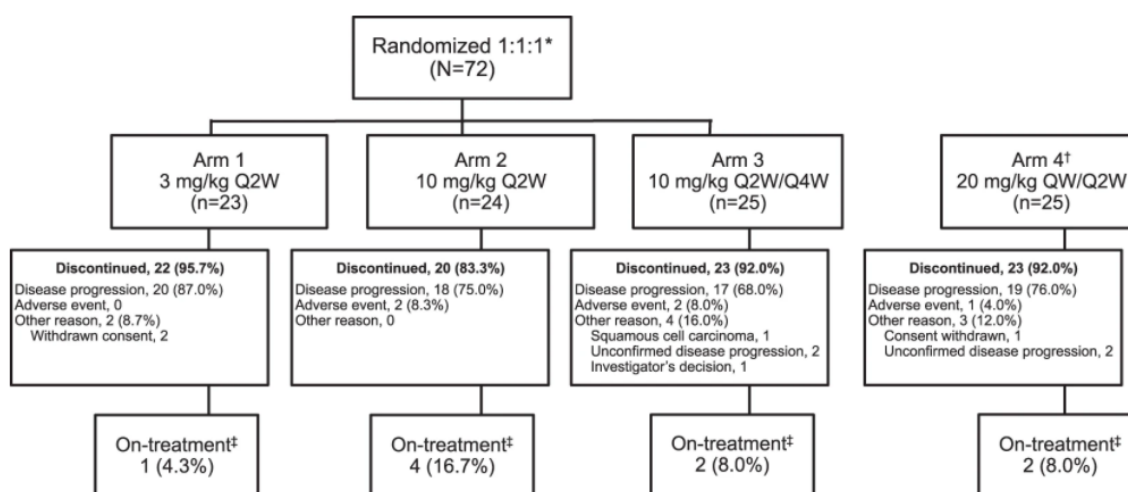
Όπως αναφέρεται και στο Σχήμα 4, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1: 1: 1 τρία δοσολογικά σχήματα, όπου σε όλα χορηγήθηκαν κύκλοι 28 ημερών. Το σκέλος 1 έλαβε isatuximab 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες (Q2W), το σκέλος 2 έλαβε isatuximab 10 mg/kg Q2W και το σκέλος 3 έλαβε isatuximab 10 mg/kg Q2W για δύο κύκλους ακολουθούμενο από 10 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες (Q4W; Ημέρα 1 μόνο για κάθε κύκλο). Στην τροποποίηση του πρωτοκόλλου, με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής (PK) των δεδομένων της Φάσης 1, προστέθηκε ένα τέταρτο σκέλος για το οποίο οι ασθενείς έλαβαν isatuximab 20 mg/kg μία φορά την εβδομάδα (QW) κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου των 28 ημερών και στη συνέχεια το Q2W. Η κλιμάκωση της δόσης κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν αποδεκτή (να μην υπερβαίνει τα 20 mg/kg στο πρόγραμμα Q2W) για ασθενείς με προοδευτική νόσο εάν το αρχικό σχήμα δόσης ήταν ανεκτό για τουλάχιστον έναν κύκλο θεραπείας.

Το isatuximab χορηγήθηκε με αρχικό ρυθμό έγχυσης 175 mg/h, ο οποίος θα μπορούσε να αυξηθεί ελλείψει αντιδράσεων έγχυσης (IRs) έως και 400 mg/h κατ 'ανώτατο όριο. Η προφυλακτική αγωγή χορηγήθηκε 15-30 λεπτά πριν από την έγχυση isatuximab για τη μείωση του κινδύνου και της σοβαρότητας των IR, που αποτελούνται από διφαινυδραμίνη 25–50 mg IV, μεθυλπρεδνιζολόνη 100 mg IV, ρανιτιδίνη 50 mg IV (ή ισοδύναμα για κάθε ένα) και ακεταμινοφαίνη (παρακεταμόλη) 650-1000 mg PO (SK & et al, 2004).

Οι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου, την μη αποδεκτή τοξικότητα ή για οποιοδήποτε άλλο λόγο διακοπής της θεραπείας. Στο τέλος της θεραπείας, τα άτομα με εξέλιξη της νόσου παρακολουθούνταν κάθε 3 μήνες, μέχρι να επέλθει ο θάνατος ή μέχρι τη διακοπή της μελέτης, ενώ για εκείνα χωρίς εξέλιξη της νόσου, η παρακολούθησή τους γινόταν κάθε μήνα έως την εξέλιξη της νόσου, έναρξη άλλης αντικαρκινικής θεραπείας, θανάτου ή διακοπή της μελέτης.

Σχήμα 4

Σχεδιασμός μελέτης



Αποτελεσματικότητα

Η εκτίμηση ORR για όλες τις ομάδες δόσεων ήταν 19,6% (19/97 ασθενείς), συμπεριλαμβανομένου του 11,3% (11/97 ασθενείς) με VGPR και 8,2% (8/97) με PR, ενώ η CR δεν παρατηρήθηκε. Η ORR βάσει της αξιολόγησης του ερευνητή ήταν παρόμοια στο 21,6% (21/97 ασθενείς). Η δόση ORR ήταν 4,3% στην ομάδα isatuximab 3 mg/kg που προέκυψε από ένα PR, 20,0% (5/25 ασθενείς) σε 10 mg/kg Q2W/Q4W, 29,2% (7/24) στα 10 mg/kg Q2W και 24,0% (6/25) στα 20 mg/kg QW/Q2W. Σε δόσεις ≥ 10 mg/kg, το ORR ήταν 24,3% (18/74 ασθενείς), το οποίο περιλάμβανε 14,9% (11/74) των ασθενών με VGPR και 9,5% (7/74) με PR. Το συνολικό ποσοστό κλινικού οφέλους ήταν 28,9% (28/97 ασθενείς) και 30,9% (30/97 ασθενείς) από την αξιολόγηση του ερευνητή. Ανά ομάδα δόσεων, το ποσοστό κλινικού οφέλους ήταν 4,3% (1/23 ασθενείς) για 3 mg/kg Q2W, 41,7% (10/24) για 10 mg/kg Q2W, 32,0% (8/25) για 10 mg/kg Q2W/Q4W και 36,0% (9/25) για 20 mg/kg QW/Q2W.

Η ORR σε δόσεις ≥ 10 mg/kg διατηρήθηκε σε αναλύσεις υποομάδων ασθενών με βασικά χαρακτηριστικά. Συγκεκριμένα, σε δόσεις ≥ 10 mg/kg, το ORR ήταν 46,2% (6/13), έναντι 19,7%

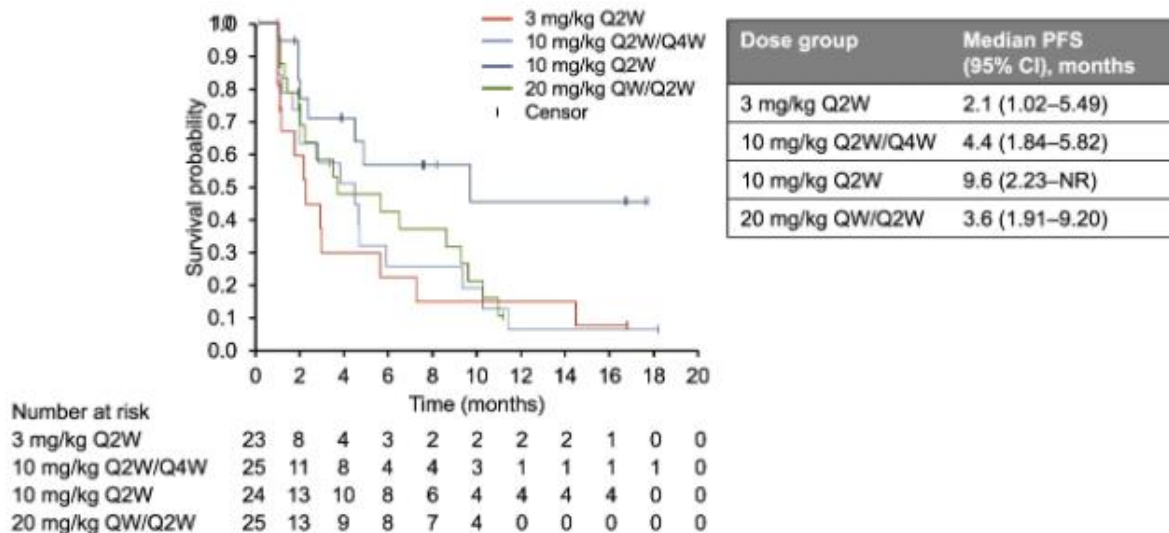
(12/61) σε ασθενείς ηλικίας ≥ 70 ετών έναντι < 70 ετών και 40,9% (9/22) έναντι 17,3% (9/52) σε ασθενείς με, έναντι χωρίς κυτταρογενετικούς δείκτες υψηλού κινδύνου, αντίστοιχα. Με κυτταρογενετική ανωμαλία, το ORR ήταν 40,0% (6/15 ασθενείς) για del (17p) και 40,0% (4/10 ασθενείς) για t (4:14). Επιπλέον, σε δόσεις ≥ 10 mg/kg, το ORR διέφερε λίγο από το ιστορικό της προηγούμενης θεραπείας, με 23,3% (14/60) των ασθενών με τρεις ή περισσότερες προηγούμενες θεραπείες, 25,0% (16/64) των ασθενών με διπλά ανθεκτική νόσο και 17,4% (4/23) των ασθενών με τετραπλή ανθεκτική νόσο επιτυγχάνοντας τουλάχιστον PR.

Οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν νωρίς στη θεραπεία και αυτές οι αποκρίσεις ήταν διαρκείς. (Σχήμα 5). Ο μέσος χρόνος στην πρώτη απόκριση ήταν 1,8 μήνες (εύρος 0,9-5,7). Η διάρκεια της απόκρισης ήταν 1,9 μήνες στην ομάδα που έλαβε 3 mg/kg, 8,3 μήνες (3,7-12,4) στην ομάδα των 10 mg/kg Q2W/Q4W, 14,8 μήνες (3,7-16,6) στην ομάδα των 10 mg/kg Q2W και 8,3 μήνες (3,7-10,2) στην ομάδα των 20 mg/kg QW/Q2W.

Η μέση τιμή PFS κυμαινόταν από 2,1 μήνες στην ομάδα των 3 mg/kg Q2W έως 9,6 μήνες στην ομάδα των 10 mg/kg Q2W (Σχήμα 6). Η OS ήταν 15,3 μήνες στην ομάδα Q2W 3 mg/kg, 18,6 μήνες στην ομάδα Q2W 10 mg/kg και δεν επιτεύχθηκε στις ομάδες 10 mg/kg Q2W/Q4W και 20 mg/kg QW/Q2W. Σε δόσεις ≥ 10 mg/kg, η μέση τιμή PFS ήταν 4,6 μήνες (95% CI, 2,8–9,2) και η μέση OS ήταν 18,7 μήνες (95% CI, 11,7 – δεν επιτεύχθηκε)

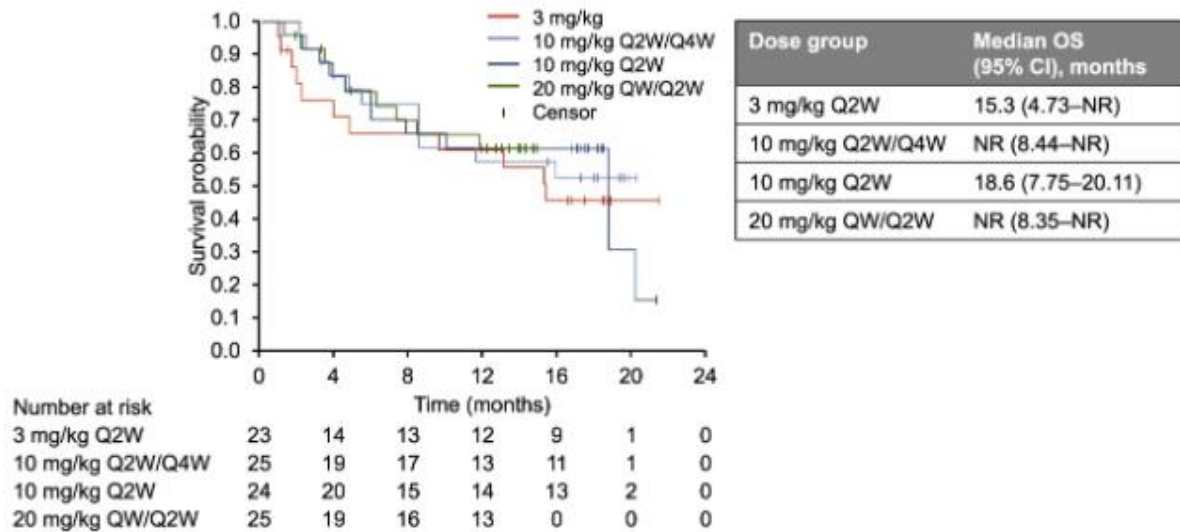
Σχήμα 5 Καμπύλες

Karlan-Meier της PFS (αξιολόγηση μέσω IRC)



Σχήμα 6

Καμπύλες Kaplan-Meier της OS (αξιολόγηση μέσω IRC)



Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια που εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας (TEAE, 96/97 [99,0%] ασθενείς) και 66/97 (68,0%) ασθενείς είχαν βαθμό ≥ 3 TEAE. Τα IRs ήταν τα πιο συχνά αναφερόμενα μη αιματολογικά TEAE, που αναφέρθηκαν σε 50/97 (51,5%) ασθενείς και ήταν επίσης οι πιο συχνά αναφερόμενες TEAE που σχετίζονται με τα φάρμακα. Τα περισσότερα IRs εμφανίστηκαν με την πρώτη έγχυση, ενώ 5/97 (5,2%) ασθενείς εμφάνισαν IRs κατά τη δεύτερη έγχυση ή αργότερα, και ήταν κυρίως σοβαρού βαθμού 1 ή 2, με μόνο δύο περιπτώσεις IR grade ≥ 3 βαθμού. Επίσης, δεν υπήρχε διαφορά στην επίπτωση IR μεταξύ 10 και 20 mg/kg επίπεδα δόσης (56,0-58,3 έναντι 56,0%), ωστόσο, η επίπτωση ήταν χαμηλότερη στα 3 mg/kg (34,8%).

Εκτός από τις IRs, οι σχετιζόμενες με φάρμακα TEAE που αναφέρθηκαν στο $\geq 5\%$ των ασθενών, όπως αναφέρονται και στον Πίνακα 7, αποτελούνταν από ρίγη (16,5%), ναυτία (15,5%), δύσπνοια (12,4%), δυσφορία στο στήθος (11,3%), έξαψη (11,3%), βήχα (8,2%), πονοκέφαλος (7,2%), έμετος (6,2%) και συριγμός (5,2%). Εκτός από τη δύσπνοια, η οποία εμφανίστηκε σε βαθμό ≥ 3 σε 1 ασθενή (1,0%), κανένα από αυτά τα TEAE που σχετίζονται με φάρμακα δεν αναφέρθηκε σε βαθμό > 2 .

Οι συχνότερα αναφερόμενοι βαθμοί ≥ 3 TEAE ήταν αιματολογικές ανωμαλίες και πνευμονία. Εμπύρετη ουδετεροπενία βαθμού 3 εμφανίστηκε σε έναν ασθενή στην υπό μελέτη ομάδα που λάμβανε 3 mg/kg Q2W, αλλά δεν παρατηρήθηκαν ουδετεροπενικές λοιμώξεις. Τέσσερις ασθενείς (4,1%) είχαν σοβαρό σχετιζόμενο με το φάρμακο TEAE, που περιλάμβανε μία αναφυλακτική αντίδραση με βρογχόσπασμο, μία μόλυνση από ανεμευλογία στην ομάδα των 10 mg/kg Q2W, μία περίπτωση γαστρεντερίτιδας και μία περίπτωση μηνιγγιτιδοκοκκικής σήψης στην ομάδα των 20 mg/kg QW/Q2W.

Πέντε AEs (5,2%) οδήγησαν σε απόσυρση από τη μελέτη, εκ των οποίων δύο ήταν IR: μία βαθμού 4 IR (αναφυλακτική αντίδραση και βρογχόσπασμος), μία βαθμού 3 IR, ένας ξαφνικός θάνατος (δεν θεωρείται ότι σχετίζεται με το isatuximab), μία βαθμού 3 λόγω μείωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων και μία βαθμού 5 λόγω σκολπικής μαρμαρυγής η οποία δεν θεωρείται ότι σχετίζεται με το isatuximab. Υπήρξαν οκτώ (8,2%) θάνατοι κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας: τρεις λόγω AE (εγκεφαλική αιμορραγία, κοιλιακή μαρμαρυγή και ξαφνικός θάνατος) και πέντε λόγω προοδευτικής νόσου, κανένας από τους οποίους δεν θεωρήθηκε σχετικός με τη θεραπεία.

Κανένας από τους 94 ασθενείς που αξιολογήθηκαν δεν ήταν θετικός για αντισώματα κατά την έναρξη των φαρμάκων ή μετά τη χορήγηση του isatuximab.

Πίνακας 7

Οι πιο συχνές TEAE

	Isatuximab dose and schedule									
	3 mg/kg Q2W (n = 23)		10 mg/kg Q2W/Q4W (n = 25)		10 mg/kg Q2W (n = 24)		20 mg/kg QW/Q2W (n = 25)		Total (N = 97)	
	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4
TEAEs, n (%)	22 (95.7)	17 (73.9)	25 (100)	15 (60.0)	24 (100)	19 (79.2)	25 (100)	15 (60.0)	96 (99.0)	66 (68.0)
Nausea	6 (26.1)	0	11 (44.0)	0	9 (37.5)	0	7 (28.0)	0	33 (34.0)	0
Fatigue	5 (21.7)	0	11 (44.0)	0	6 (25.0)	0	9 (36.0)	0	31 (32.0)	0
URTI	6 (26.1)	2 (8.7)	9 (36.0)	0	7 (29.2)	0	6 (24.0)	1 (4.0)	28 (28.9)	3 (3.1)
Diarrhea	5 (21.7)	0	9 (36.0)	1 (4.0)	7 (29.2)	0	5 (20.0)	1 (4.0)	26 (26.8)	2 (2.1)
Cough	2 (8.7%)	0	7 (28.0)	0	9 (37.5)	0	8 (32.0)	0	26 (26.8)	0
Headache	4 (17.4)	0	8 (32.0)	0	4 (16.7)	0	7 (28.0)	0	23 (23.7)	0
Dyspnea	5 (21.7)	0	8 (32.0)	1 (4.0)	5 (20.8)	1 (4.2)	4 (16.0)	0	22 (22.7)	2 (2.1)
Pneumonia	2 (8.7)	1 (4.3)	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (16.7)	4 (16.7)	0	0	8 (8.2)	7 (7.2)
Progressive disease	4 (17.4)	4 (17.4)	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	6 (6.2)	6 (6.2)
Sepsis	4 (17.4)	4 (17.4)	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	5 (5.2)	5 (5.2)
Hematologic abnormalities, n/n (%) ^a										
Anemia	22/22 (100)	7/22 (31.8)	23/24 (95.8)	9/24 (37.5)	21/22 (95.5)	4/22 (18.2)	25/25 (100)	3/25 (12.0)	91/93 (97.8)	23/93 (24.7)
White blood cell decreased	14/22 (63.6)	2/22 (9.1)	18/24 (75.0)	0	15/22 (68.2)	5/22 (22.7)	24/25 (96.0)	4/25 (16.0)	71/93 (76.3)	11/93 (11.8)
Lymphocyte count decreased	12/22 (54.5)	5/22 (22.7)	17/24 (70.8)	7/24 (29.2)	19/22 (86.4)	7/22 (31.8)	21/25 (84.0)	8/25 (32.0)	69/93 (74.2)	27/93 (29.0)
Platelet count decreased	14/22 (63.6)	5/22 (22.7)	14/24 (58.3)	2/24 (8.3)	11/22 (50.0)	2/22 (9.1)	20/25 (80.0)	6/25 (24.0)	59/93 (63.4)	15/93 (16.1)
Neutrophil count decreased	8/22 (36.4)	5/22 (22.7)	7/24 (29.2)	1/24 (4.2)	8/22 (36.4)	6/22 (27.3)	15/25 (60.0)	6/25 (24.0)	38/93 (40.9)	18/93 (19.4)
Adverse events of special interest										
Infusion reaction	8 (34.8)	0	14 (56.0)	0	14 (58.3)	2 (8.3)	14 (56.0)	0	50 (51.5)	2 (2.1)

TEAE treatment-emergent adverse event, QnW once every n weeks, URTI upper respiratory tract infection.

^aBased on clinical laboratory data.

Αποτελέσματα

Στη συγκεκριμένη μελέτη η θεραπεία με isatuximab έδειξε πολλά υποσχόμενη αποτελεσματικότητα σε δόσεις 10 mg/kg, με το 24,3% των ασθενών να ανταποκρίνονται στη θεραπεία και το 14,9% να επιτυγχάνει VGPR, με μέση PFS 4,6 μηνών και μέση OS 18,7 μηνών. Αυτές οι ανταποκρίσεις είχαν διάρκεια από 8,3 έως 14,8 μήνες ανάλογα με το πρόγραμμα δόσης και εμφανίστηκαν νωρίς, συχνά κατά την πρώτη εκτίμηση της νόσου (μέσος χρόνος έως την πρώτη απόκριση, 1,8 μήνες).

Η αποτελεσματικότητα του isatuximab είναι σημαντική δεδομένης της προηγούμενης θεραπευτικής επιβάρυνσης των ασθενών σε αυτή τη μελέτη, η οποία περιλαμβάνει μια μέση τιμή των πέντε προηγούμενων γραμμών θεραπείας και 85% διπλή ανθεκτικότητα σε IMiDs και PIs.

Οι απαντήσεις στο isatuximab αποδείχθηκαν με συνέπεια σε όλες τις ομάδες υψηλού κινδύνου που αναλύθηκαν, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με περισσότερες από τρεις προηγούμενες θεραπείες, διπλή και τετραπλή ανθεκτική νόσο, ηλικίας ≥ 70 ετών και τουλάχιστον μία κυτταρογενετική ανωμαλία υψηλού κινδύνου. Πράγματι, η ORR ήταν υψηλότερη σε ηλικιωμένους και υψηλού κινδύνου κυτταρογενετικούς ασθενείς από τον συνολικό πληθυσμό. Η αποτελεσματικότητα του isatuximab σε αυτούς τους ασθενείς που τους έχει χορηγηθεί βαριά θεραπεία είναι πολλά υποσχόμενη, ειδικά δεδομένου του πραγματικού κόσμου που δείχνει μειωμένα ποσοστά απόκρισης και OS σε ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με τους νεότερους και μειωμένο μέσο OS σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου κυτταρογενετική έναντι ασθενών με τυπικό κίνδυνο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Μελέτη IKEMA

Πρόκειται για μια προοπτική, πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτού τύπου, παράλληλων ομάδων, μελέτη φάσης III μελέτη που αξιολογεί την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του τυπικού isatuximab (10 mg/kg QW \times 4, στη συνέχεια δίνεται Q2W) σε συνδυασμό με καρφιλζομίμη δύο φορές την εβδομάδα (3 εβδομάδες από τις 4) και χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνη, δύο φορές την εβδομάδα έναντι καρφιλζομίμη και χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνη, μόνο σε ασθενείς με RRMM. Ο πρωταρχικός στόχος αυτής της μελέτης είναι να δείξει το όφελος του isatuximab με carfilzomib/dexamethasone στην παράταση της PFS, σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο carfilzomib/dexamethasone, στη θεραπεία ασθενών με RRMM. Οι δευτερεύοντες στόχοι είναι να αξιολογηθεί το ORR, σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Μυελώματος, , το πλήρες ποσοστό απόκρισης και το OS των ασθενών σε κάθε θεραπευτική ομάδα. Αξιολογούνται πρόσθετα δευτερεύοντα τελικά σημεία, όπως η ασφάλεια, ο χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου, ο PFS2 (ο χρόνος σε ένα δεύτερο συμβάν προοδευτικής νόσου ή θανάτου), η διάρκεια της απόκρισης, η ανοσογονικότητα, η PK και η ποιότητα ζωής που σχε-

τίζεται με την υγεία και στις δύο ομάδες (Dimopoulos & et al, Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design, 2019).

Παρακάτω φαίνονται οι χώρες οι οποίες συμμετείχαν στη μελέτη:



(Αυστραλία, Βραζιλία, Καναδάς, Τσεχία, Γαλλία, Ελλάδα, Ουγγαρία, Ιταλία, Ιαπωνία, Νέα Ζηλανδία, Ισπανία, Κορέας, Ρωσία, Τουρκία, Ηνωμένο Βασίλειο και ΗΠΑ).

Βασικά κριτήρια εισαγωγής ασθενών

Οι ασθενείς πρέπει να είναι ηλικίας ≥ 18 ετών με υπογεγραμμένη συναίνεση κατόπιν ενημέρωσης, με τεκμηριωμένη διάγνωση MM, και με μετρήσιμα στοιχεία νόσου (πρωτεΐνη M ορού $\geq 0,5$ g/dl ή / και πρωτεΐνη ούρων ≥ 200 mg/24 ώρες). Οι ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον μία, αλλά όχι περισσότερες από τρεις, προηγούμενες γραμμές θεραπείας με αντιμυέλωμα, συμπεριλαμβανομένων των IMiDs και PIs (Πίνακας 8)

Πίνακας 8

Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού ασθενών στη μελέτη

Inclusion	Exclusion
Aged ≥ 18 years	Primary refractory multiple myeloma
MM	Patients with serum-free light chain measurable disease only
Measurable disease: serum M-protein ≥ 0.5 g/dl and/or urine M-protein ≥ 200 mg/24 h	Prior treatment with carfilzomib
Patients with RRMM with 1–3 prior lines of therapy	ECOG performance status >2
Written informed consent	Patients who are refractory to [†] or failed to achieve at least a minimal response with prior anti-CD38 therapy
	Prior allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with active graft versus host disease (any grade or receiving immunosuppressive treatment within the last 2 months)

[†] Progression on or within 60 days after the end of anti-CD38 therapy.
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MM: Multiple myeloma; RRMM: Relapsed/refractory MM.

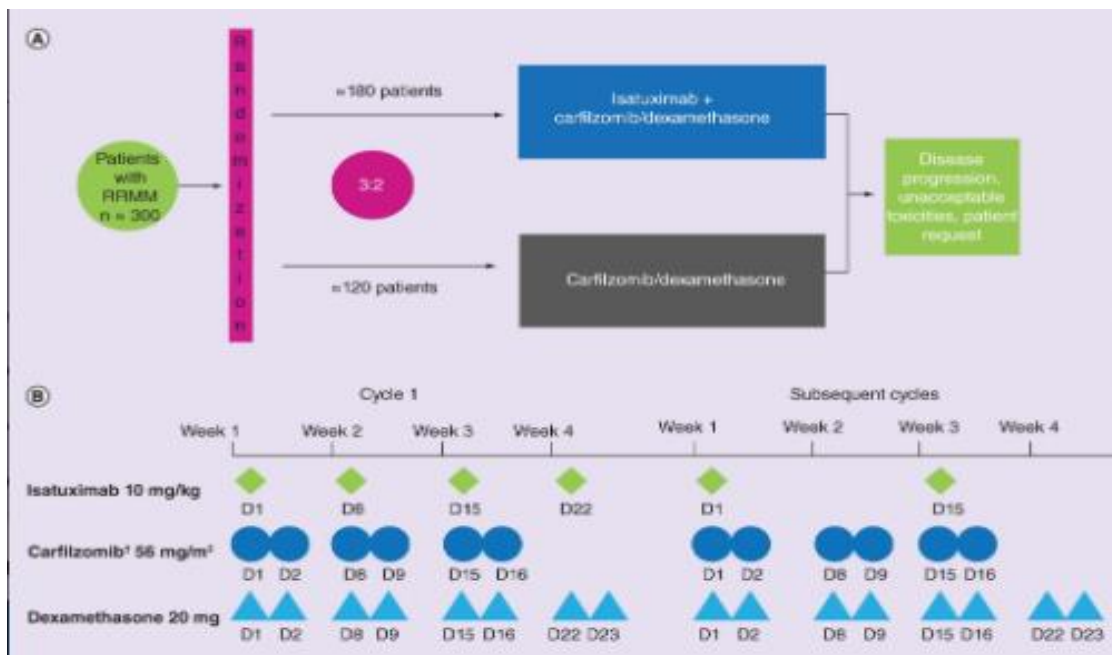
Σχεδιασμός Μελέτης και Μεθοδολογία

Στην παρούσα μελέτη έγινε τυχαιοποίηση ασθενών σε αναλογία 3: 2, οι οποίοι έλαβαν είτε isatuximab σε συνδυασμό με καρφιλζομίμη/δεξαμεθαζόνη ή καρφιλζομίμη / δεξαμεθαζόνη. Η θεραπεία χορηγείται σε κύκλους 28 ημερών ως εξής:

isatuximab 10 mg/kg ενδοφλεβίως (IV) στον κύκλο 1 τις ημέρες 1, 8, 15 και 22 μετά τις ημέρες 1 και 15 στους επόμενους κύκλους. carfilzomib IV στον κύκλο 1 τις ημέρες 1 και 2 στα 20 mg / m² σε διάστημα 30 λεπτών, στη συνέχεια στον κύκλο 1 στις ημέρες 8, 9, 15 και 16, και σε όλες τις επόμενες δόσεις στα 56 mg/m² για 30 λεπτά και επίσης δεξαμεθαζόνη 20 mg τις ημέρες 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 και 23 κάθε κύκλου, ή μόνο καρφιλζομίμη/δεξαμεθαζόνη, με το ίδιο δοσολογικό σχήμα (Σχήμα 7).

Σχήμα 7

Δοσολογικό Σχήμα.



Η τυχαιοποίηση έγινε με μια σειρά από προηγούμενες γραμμές θεραπείας ((1 vs >1) και το στάδιο της νόσου όπως προσδιορίζεται από το Αναθεωρημένο Διεθνές Στάδιο Βαθμολογίας (R-ISS, I ή II vs III έναντι μη ταξινομημένο). Η θεραπεία συνεχίστηκε έως την εξέλιξη της νόσου, μη αποδεκτές ΑΕ ή έπειτα από το αίτημα ασθενούς. Η προφυλακτική αγωγή συμπεριλήφθηκε για τη μείωση της σοβαρότητας των IR με το isatuximab και το carfilzomib. Η αγωγή για το isatuximab περιλαμβάνει διφαινυδραμίνη 25-50 mg IV, Ρανιτιδίνη 50 mg IV και ακεταμινοφαίνη 650-1000 mg ή ισοδύναμο. Η δεξαμεθαζόνη χορηγήθηκε πριν από τις εγχύσεις με isatuximab στην ομάδα που λάμβανε carfilzomib/dexamethasone και πριν από την χορήγηση carfilzomib στην ομάδα που έλαβε carfilzomib/δεξαμεθαζόνης, ως μέρος της προφυλακτικής αγωγής και ως μέρος της θεραπείας καθ 'όλη τη διάρκεια της μελέτης. Δεν απαιτείται προφύλαξη μετά από έγχυση με δεξαμεθαζόνη.

Μετρήσεις αποτελεσμάτων / Καταληκτικά σημεία

Ο πίνακας 9 περιγράφει τα χρονοδιαγράμματα αξιολόγησης για όλα τα μέτρα. Δημογραφικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένων ιατρικού/χειρουργικού ιστορικού, προηγούμενο ιστορικό MM (χρόνος από τη διάγνωση, στάδιο όπως ορίζεται από το ISS κατά τη διάγνωση και προηγούμενη θεραπεία κατά του MM), και οι ανταποκρίσεις σε προηγούμενες θεραπείες, συλλέχθηκαν κατά την έναρξη. Χαρακτηριστικά ασθένειας, συμπεριλαμβανομένης της Μ-πρωτεΐνης, έκταση του μυελού των οστών και εξωμυελική νόσος, κυτταρογενετική (αξιολογείται από ένα κεντρικό εργαστήριο) και το R-ISS, καταγράφηκε επίσης κατά την έναρξη.

Οι αξιολογήσεις πραγματοποιήθηκαν την πρώτη ημέρα κάθε κύκλου αλλά και κατά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Η PFS είναι το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας. Η απόκριση αξιολογήθηκε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και μέχρι την εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία πριν από την εξέλιξη της νόσου.

Οι αξιολογήσεις ασφάλειας περιλαμβάνουν ζωτικά σημεία, αιματολογικές και βιοχημικές αξιολογήσεις, ηλεκτροκαρδιογραφήματα και ΑΕ: Οι ΑΕ βαθμολογούνται σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου Κοινών Κριτηρίων Ορολογίας για ΑΕs. Η ανοσογονικότητα θα αξιολογηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας της μελέτης.

Οι αξιολογήσεις αποτελεσμάτων που αναφέρθηκαν από ασθενή, μετρήθηκαν την 1η ημέρα κάθε κύκλου, στο τέλος της θεραπείας και στις 90 ημέρες μετά τη χορήγηση της θεραπείας της μελέτης, χρησιμοποιώντας το αποτέλεσμα που αναφέρθηκε από τον ασθενή/την ποιότητα της ζωής που σχετίζεται με την υγεία και όργανα χρησιμότητας ζωής και υγείας.

Πίνακας 9

Αξιολογήσεις και χρονοδιάγραμμα

Timing	Assessment
Patient characteristics and disease history	
Baseline	Demographics, myeloma history, and prior antimyeloma treatment, FISH (del[17p], t[4:14], t[14:16]) to determine R-ISS stage
Efficacy assessment[†]	
Baseline, day 1 of all cycles, EOT [‡] , follow-up (for patients who discontinue the study treatment without PD)	Serum M-protein, urine M-protein, serum-free light chains, quantitative immunoglobulins
Baseline, when indicated to document, overall response	Bone marrow disease involvement (plasma cell infiltration)
Baseline and then annually	Bone lytic disease assessment
Every 12 weeks (if present at baseline)	Extramedullary disease assessment per investigator choice, with International Myeloma Working Group response/failure criteria applied
Safety	
Continuously throughout the study period	Adverse events, vital signs, physical examination, hematology, blood chemistry, antidrug antibodies, electrocardiogram
Isatuximab PK	
Days 1, 8, 15, and 22 of cycle 1, day 1 of subsequent cycles up to 10 cycles	Isatuximab PK parameters by ELISA population PK modeling
Patient-reported outcomes	
Day 1 of all cycles, EOT [‡] , 90 days after last administration	EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EQ-5D-5L

[†] Overall response and disease progression will be assessed by International Myeloma Working Group criteria (Kumar et al. 2016).
[‡] EOT visit will be 30 days after last study treatment administration or before further antimyeloma therapy initiation, whichever comes first.
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EOT: End of treatment; EQ-5D-5L: EuroQoL 5-dimensions questionnaire with 5 response levels per dimension; PD: Progressive disease; PK: Pharmacokinetics; QLQ-C30: Quality-of-life questionnaire core module; QLQ-MY20: Quality-of-life questionnaire myeloma module; R-ISS: Revised International Staging Score.

Στατιστικά Στοιχεία

Όλοι οι ασθενείς που παρείχαν συγκατάθεση μετά από ενημέρωση και τυχαιοποιήθηκαν, συμπεριλήφθηκαν στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT), ανεξάρτητα από το αν έλαβαν θεραπεία μελέτης ή όχι. Οι παράμετροι αποτελεσματικότητας αναλύθηκαν πρωτίστως στον πληθυσμό ITT. Ο πληθυσμός ανάλυσης ασφάλειας περιλαμβάνει όλα τα μέλη του πληθυσμού ITT που αντιμετωπίζονται με τουλάχιστον μια πλήρης ή μερική δόση του φαρμάκου της μελέτης. Οι αναλύσεις ασφάλειας του πληθυσμού πραγματοποιήθηκαν βάσει της θεραπείας που λήφθηκε, ενώ η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής έγινε για ασθενείς από τον πληθυσμό ασφάλειας που ολοκλήρωσαν την αρχική επίσκεψη και έχουν τουλάχιστον μία αξιολόγηση μετά από αυτή.

Η ανάλυση του πρωτεύοντος τελικού σημείου πραγματοποιήθηκε στον πληθυσμό ITT και περιλαμβάνει τη σύγκριση PFS χρησιμοποιώντας τη διαδικασία δοκιμής log-rank, με παράγοντες διαστρωμάτωσης (αριθμός προηγούμενων γραμμών και στάδιο R-ISS) τη στιγμή της τυχαιοποίησης. Οι αναλύσεις ασφάλειας θα συνοψιστούν χρησιμοποιώντας περιγραφικά στατιστικά στοιχεία. Τέλος, συνολικά 302 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 3:2 για να λάβουν isatuximab και καρφιλζομίμη/δεξαμεθαζόνη και καρφιλζομίμη/δεξαμεθαζόνη, αντίστοιχα.

Αποτελέσματα

Η θεραπεία της MM έχει αλλάξει σημαντικά τα τελευταία 10 χρόνια, με πολλές νέες εγκρίσεις φαρμάκων και πολλούς νέους συνδυασμούς, με αποτέλεσμα ένα βελτιωμένο προσδόκιμο ζωής. Ωστόσο, η πλειονότητα των ασθενών συνεχίζει να εμφανίζει υποτροπές μετά τη θεραπεία, έτσι πρόσθετοι νέοι παράγοντες και συνδυασμοί για την αρχική θεραπεία και θεραπεία της υποτροπιάζουσας/ανθεκτικής ασθένειας απαιτούνται για τη βελτίωση τόσο της επιβίωσης όσο και της ποιότητας ζωής των ασθενών με MM.

Η μελέτη IKEMA Φάσης III είναι μια μελέτη σε εξέλιξη, και αξιολογεί την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του isatuximab σε συνδυασμό με carfilzomib και δεξαμεθαζόνη, έναντι χορήγησης μόνο carfilzomib και δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα, που είχαν προηγουμένως αντιμετωπιστεί με 1-3 γραμμές θεραπείας. Τον Μάιο του 2020, 20,7 μήνες μετά την έναρξη της μελέτης, κατά τη διάρκεια μιας ενδιάμεσης ανάλυσης αποτελεσμάτων, ανακοινώθηκαν τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία.

Για την αποτελεσματικότητα τα δεδομένα έδειξαν ότι ο συνδυασμός Isatuximab-carfilzomib/dexamethasone πέτυχε μείωση κινδύνου κατά 47% για εξέλιξη νόσου ή θάνατο σε σύγκριση με το σχήμα carfilzomib/dexamethasone, οι αναλύσεις υποομάδων PFS έδειξαν σταθερά αποτελέσματα θεραπείας για τον συνδυασμό Isatuximab-carfilzomib/dexamethasone, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών και σε θεραπεία με > 1 προηγούμενη γραμμή θεραπείας, ο χρόνος έως την επόμενη θεραπεία εκτιμήθηκε ότι ήταν μεγαλύτερος με τον συνδυασμό Isatuximab-carfilzomib/dexamethasone και τέλος δεν υπήρχε συνολική εικόνα για τα συνολικά δεδομένα επιβίωσης, αλλά μέχρι σήμερα, δεν έδειξε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας.

Παρά τις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥ 3 που εμφανίστηκαν στη θεραπεία με το isatuximab, δεν υπήρχαν διαφορές στις σοβαρές ανεπιθύμητες μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Επίσης, το ποσοστό οριστικής διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, ήταν χαμηλότερο με τον συνδυασμό Isatuximab-carfilzomib/dexamethasone. Αντιδράσεις που σχετίζονται με τις αντιδράσεις κατά την έγχυση, παρατηρήθηκαν σχεδόν στο 45% των ασθενών στην ομάδα Isatuximab-carfilzomib/dexamethasone, αλλά μόνο 0,6% ήταν Βαθμού ≥ 3 . Πιο συγκεκριμένα, 32,2% των ασθενών στο σκέλος Isatuximab-carfilzomib/dexamethasone και 23,8% των ασθενών στο σκέλος carfilzomib/dexamethasone εμφάνισαν αναπνευστικές λοιμώξεις βαθμού ≥ 3 (The interim analysis results of the phase III IKEMA trial | Isatuximab + Kd for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma, 2020).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Μελέτη ICARIA – MM

Πρόκειται για μια πολυκεντρική, πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, 2 σκελών, φάσης III μελέτη, σε ασθενείς με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα. Οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης της λεναλιδομίδης και ενός αναστολέα πρωτεασώματος, και είχαν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια της προηγούμενης θεραπείας ή εντός 60 ημερών μετά το τέλος της και οι ασθενείς με πρωτοπαθή ανθεκτική νόσο αποκλείστηκαν (Sanofi, 2019).

Σχεδιασμός μελέτης

Συνολικά 307 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 για να λάβουν isatuximab σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και χαμηλής δόσης δεξαμεθαζόνη (σχήμα isatuximab, 154 ασθενείς) ή πομαλιδομίδη και χαμηλής δόσης δεξαμεθαζόνη (φαρμακευτικό σχήμα σύγκρισης, 153 ασθενείς). Η θεραπεία χορηγήθηκε και στις δύο ομάδες σε κύκλους των 28 εβδομάδων έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Το isatuximab 10 mg/kg χορηγήθηκε ως I.V. έγχυση κάθε εβδομάδα στον πρώτο κύκλο και κάθε δύο εβδομάδες μετέπειτα. Η πομαλιδομίδη 4 mg χορηγήθηκε από στόματος μία φορά την ημέρα από την ημέρα 1 έως την ημέρα 21 κάθε κύκλου διάρκειας 28 ημερών. Η χαμηλής δόσης δεξαμεθαζόνη (χορηγούμενη από στόματος/ενδοφλεβίως) 40 mg (20 mg για ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών) χορηγήθηκε τις ημέρες 1, 8, 15 και 22 κάθε κύκλου διάρκειας 28 ημερών (Σχήμα 8)

Συνολικά, τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου στην έναρξη της μελέτης ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας, με ορισμένες μικρές διαφορές. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 67 έτη (εύρος 3686) και το 19,9% των ασθενών ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών. Η ECOG PS ήταν 0 στο 35,7% των ασθενών στο σκέλος του isatuximab και στο 45,1% των ασθενών στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης, 1 στο 53,9% των ασθενών στο σκέλος του isatuximab και στο 44,4% των ασθενών στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης και 2 στο 10,4% των ασθενών στο σκέλος του isatuximab και στο 10,5% των ασθενών στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης, 10,4% των ασθενών στο σκέλος του isatuximab έναντι 10,5% στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης εντάχθηκαν στη μελέτη με ιστορικό ΧΑΠ ή άσθματος και 38,6% έναντι 33,3% των ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 60 mL/min/1,73 m²) εντάχθηκαν στο σκέλος του isatuximab έναντι του σκέλους του φαρμάκου σύγκρισης, αντίστοιχα. Το στάδιο σύμφωνα με το Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS) κατά την έναρξη στη μελέτη ήταν I στο 37,5% (41,6% στο σκέλος του isatuximab και 33,3% στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης), II στο 35,5% (34,4% στο σκέλος του isatuximab και στο 36,6% στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης) και III στο 25,1% (22,1% στο σκέλος του isatuximab και στο 28,1% στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης) των ασθενών. Συνολικά, το 19,5% των ασθενών (15,6% στο σκέλος του isatuximab και 23,5% στο σκέλος του φαρμάκου

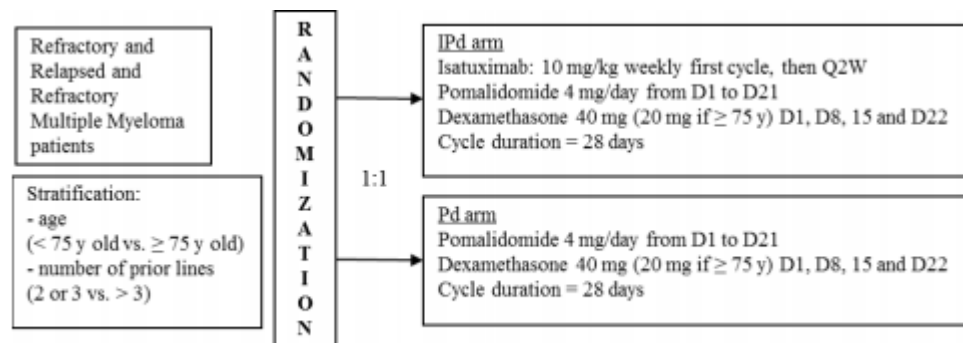
σύγκρισης) είχαν χρωμοσωμικές ανωμαλίες υψηλού κινδύνου κατά την ένταξη στη μελέτη, del(17p), t(4;14) και t(14;16) υπήρχαν στο 12,1% (9,1% στο σκέλος του isatuximab και 15,0% στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης), στο 8,5% (7,8% στο σκέλος του isatuximab και 9,2% στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης) και στο 1,6% (0,6% στο σκέλος του isatuximab και 2,6% στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης) των ασθενών, αντίστοιχα.

Ο μέσος αριθμός προηγούμενων γραμμών θεραπείας ήταν 3 (εύρος 211). Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει προφυλακτική θεραπεία με αναστολέα πρωτεασώματος, όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με λεναλιδομίδη και το 56,4% των ασθενών είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Η πλειοψηφία των ασθενών (92,5%) ήταν ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη, το 75,9% σε αναστολέα πρωτεασώματος και το 72,6% σε θεραπείες με ανοσορρυθμιστικό παράγοντα και αναστολέα πρωτεασώματος και το 59% των ασθενών ήταν ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη στην τελευταία γραμμή θεραπείας. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 41 εβδομάδες στην ομάδα με σχήμα isatuximab σε σύγκριση με 24 εβδομάδες στην ομάδα με σχήμα φαρμάκου σύγκρισης.

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ήταν το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης ICARIA-MM. Η βελτίωση της PFS αντιπροσώπευε 40,4% μείωση του κινδύνου εμφάνισης εξέλιξης της νόσου ή θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το σχήμα του isatuximab.

Σχήμα 8

Σχεδιασμός Μελέτης



D=study day, y=years, IPd=isatuximab, pomalidomide, dexamethasone, PD=pomalidomide, dexamethasone

Κριτήρια Ένταξης:

- Ηλικία ≥ 18 ετών
- Ασθενείς με τεκμηριωμένη διάγνωση πολλαπλού μυελώματος, με ενδείξεις μετρήσιμης νόσου, δηλαδή πρωτεΐνη ορού M μεγαλύτερη ή ίση με 0,5 γραμμάρια ανά δεκαλίτρο (g/dL) που μετρήθηκε χρησιμοποιώντας ανοσοηλεκτροφόρηση πρωτεΐνης ορού και ή πρωτεΐνη M ούρων ανώτερη ή ίση με 200 mg ανά 24 ώρες χρησιμοποιώντας ανοσοηλεκτροφόρηση πρωτεΐνης ούρων
- Ασθενείς που είχαν λάβει τουλάχιστον 2 προηγούμενες γραμμές θεραπείας κατά του πολλαπλού μυελώματος, οι οποίες περιλαμβάνουν τουλάχιστον 2 διαδοχικούς κύ-

κλους λεναλιδομίδης και έναν αναστολέα πρωτεασώματος (βορτεζομίμη, καρφιλζομίμη ή ιξαζομίμη) που χορηγήθηκαν μόνοι ή σε συνδυασμό.

- Ασθενείς που είχαν αποτύχει στη θεραπεία με λεναλιδομίδη και έναν αναστολέα πρωτεασώματος (βορτεζομίμη, καρφιλζομίμη ή ιξαζομίμη) μόνο ή σε συνδυασμό (δυσανεξία, εξέλιξη νόσου εντός 6 μηνών μετά την επίτευξη μερικής απόκρισης).
- Ασθενείς με πρόοδο νόσου κατά τη διάρκεια ή εντός των επόμενων 60 ημερών μετά το τέλος της προηγούμενης θεραπείας πριν την ένταξή τους στη μελέτη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιγράφονται χρησιμοποιώντας τους όρους των Συνήθων Κριτηρίων Τοξικότητας του NCI, του COSTART και του MedDRA. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες επιλέχθηκαν με βάση τη συχνότητα $\geq 5\%$ (όλοι οι βαθμοί) ή $\geq 2\%$ (βαθμοί ≥ 3) των ασθενών της ομάδας που λάμβανε σχήμα με isatuximab και με βάση το ποσοστό συχνότητας να είναι $\geq 5\%$ μεγαλύτερο στην ομάδα που λάμβανε σχήμα με isatuximab σε σύγκριση με την ομάδα που λάμβανε σχήμα με φάρμακο σύγκρισης (πομαλιδομίδη και χαμηλής δόσης δεξαμεθαζόνη) (Πίνακας 10).

Πίνακας 10

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα Προτιμώμενος όρος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα	Συχνότητα (%) (N=152)	
			Οποιοδήποτε Βαθμού	Βαθμού ≥ 3
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία ^b	Πολύ συχνές	47 (30,9)	40 (26,3)
	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού*	Πολύ συχνές	43 (28,3)	5 (3,3)
	Βρογχίτιδα*	Πολύ συχνές	36 (23,7)	5 (3,3)

Νεοπλάσματα καλοήγηη, κακοήγηη και μη καθορισμένα (συμπεριλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος	Συχνές	4 (2,6)	2 (1,3)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία	Πολύ συχνές	71 (46,7)	70 (46,1)
	Εμπύρετη ουδετεροπενία	Πολύ συχνές	18 (11,8)	18 (11,8)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη*	Συχνές	15 (9,9)	2 (1,3)
Καρδιακές διαταραχές	Κολπική μαρμαρυγή	Συχνές	7 (4,6)	3 (2,0)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια*	Πολύ συχνές	23 (15,1)	6 (3,9)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια*	Πολύ συχνές	39 (25,7)	3 (2,0)
	Ναυτία*	Πολύ συχνές	23 (15,1)	0
	Έμετος*	Πολύ συχνές	18 (11,8)	2 (1,3)
Παρακλινικές εξετάσεις	Σωματικό βάρος μειωμένο*	Συχνές	10 (6,6)	0
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Αντίδραση στην έγχυση	Πολύ συχνές	58 (38,2)	4 (2,6)

^a Μόνο οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη θεραπεία (TEAE) αναφέρονται στον Πίνακα.

^b Ο όρος πνευμονία αποτελεί ομαδοποίηση των ακόλουθων όρων: άτυπη πνευμονία, βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση, πνευμονία, πνευμονία από αιμόφιλο, πνευμονία από ιό γρίπης,

πνευμονία από πνευμονιόκοκκο, πνευμονία από στρεπτόκοκκο, πνευμονία ιογενής, πνευμονία από κάντιντα, πνευμονία βακτηριακή, λοίμωξη από αιμόφιλο, λοίμωξη του πνεύμονα, πνευμονία από μύκητες και πνευμονία από *pneumocystis jirovecii*.

^c Οι εργαστηριακές αιματολογικές τιμές καταγράφηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη θεραπεία (TEAE) μόνο εάν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας ή/και τροποποίηση της δόσης ή/και πληρούσαν κριτήριο σοβαρότητας ή/και ορίστηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες ειδικού ενδιαφέροντος (AESI).

* Καμία βαθμού 4

Στη μελέτη ICARIA-MM, αντιδράσεις στην έγχυση αναφέρθηκαν σε 58 ασθενείς (38,2%) που έλαβαν θεραπεία με isatuximab. Όλοι οι ασθενείς με αντιδράσεις στην έγχυση, τις εμφάνισαν κατά τη διάρκεια της 1^{ης} έγχυσης του isatuximab, ενώ 3 ασθενείς (2,0%) εμφάνισαν επίσης αντιδράσεις στην έγχυση κατά τη 2^η έγχυση και 2 ασθενείς (1,3%) κατά την 4^η έγχυση. Αντιδράσεις στη έγχυση Βαθμού 1 αναφέρθηκαν στο 3,9%, Βαθμού 2 στο 31,6%, Βαθμού 3 στο 1,3% και Βαθμού 4 στο 1,3% των ασθενών. Όλες οι αντιδράσεις στην έγχυση ήταν αναστρέψιμες και απέδραμαν την ίδια ημέρα στο 98% των εγχύσεων. Τα σημεία και τα συμπτώματα των αντιδράσεων στην έγχυση Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου περιλάμβαναν δύσπνοια, υπέρταση και βρογχόσπασμο.

Η επίπτωση της προσωρινής διακοπής της έγχυσης λόγω αντιδράσεων στην έγχυση ήταν 28,9%. Ο μέσος χρόνος έως την προσωρινή διακοπή της έγχυσης ήταν 55 λεπτά. Διακοπή της θεραπείας λόγω αντίδρασης στην έγχυση αναφέρθηκε στο 2,6% των ασθενών στην ομάδα που λάμβανε σχήμα με isatuximab.

Η επίπτωση λοιμώξεων Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου ήταν 42,8%. Η πνευμονία ήταν η πιο συχνά αναφερόμενη σοβαρή λοίμωξη, με το βαθμό 3 να καταγράφεται στο 21,7% των ασθενών της ομάδας που λάμβανε σχήμα με isatuximab σε σύγκριση με το 16,1% των ασθενών της ομάδας που λάμβανε σχήμα με φάρμακο σύγκρισης (πομαλιδομίδη και χαμηλής δόσης δεξαμεθαζόνη), και με το βαθμό 4 να καταγράφεται στο 3,3% των ασθενών της ομάδας που λάμβανε το σχήμα με isatuximab σε σύγκριση με το 2,7% των ασθενών της ομάδας που λάμβανε σχήμα με το φάρμακο σύγκρισης. Οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω λοίμωξης αναφέρθηκε στο 2,6% των ασθενών της ομάδας που λάμβανε σχήμα με isatuximab σε σύγκριση με 5,4% των ασθενών της ομάδας που λάμβανε σχήμα με το φάρμακο σύγκρισης. Λοιμώξεις που προκάλεσαν θάνατο, αναφέρθηκαν στο 3,3% των ασθενών της ομάδας που λάμβανε σχήμα με isatuximab και στο 4,0% των ασθενών της ομάδας που λάμβανε σχήμα με το φάρμακο σύγκρισης.

Αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του isatuximab σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και χαμηλής δόσης δεξαμεθαζόνη έναντι πομαλιδομίδης και χαμηλής δόσης δεξαμεθαζόνης στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος παρουσιάζεται αναλυτικά στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11

Καταληκτικό σημείο	SARCLISA + πομαλιδομίδη + χαμηλής δόσης δεξαμεθαζόνη N =154	Πομαλιδομίδη + χαμηλής δόσης δεξαμεθαζόνη N = 153
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου^{a b}		
Μέση (μήνες) [95% CI]	11,53 [8,936-13,897]	6,47 [4,468-8,279]
Αναλογία κινδύνου ^c [95% CI]	0,596 [0,436-0,814]	
Τιμή p (διαστρωματωμένος έλεγχος log-rank) ^e	0,0010	
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης^d Ανταποκριθέντες (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) [95% CI] ^e	93 (60,4) [0,5220-0,6817]	54 (35,3) [0,2775-0,4342]
Λόγος σχετικών πιθανοτήτων έναντι φαρμάκου σύγκρισης [ακριβές CI 95%]	2,795 [1,715-4,562]	
Τιμή p (διαστρωματωμένος έλεγχος Cochran-Mantel-Haenszel) ^e	<0,0001	
Απόλυτα πλήρης ανταπόκριση (sCR) + Πλήρης ανταπόκριση (CR) n(%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR) n (%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Μερική ανταπόκριση (PR) n (%)	44 (28,6)	41 (26,8)

Καταληκτικό σημείο	SARCLISA + πομαλιδομίδη + χαμηλής δόσης δεξαμεθαζόνη N =154	Πομαλιδομίδη + χαμηλής δόσης δεξαμεθαζόνη N = 153
VGPR ή καλύτερη n(%) [95% CI] ^e	49 (31,8) [0,2455-0,3980]	13 (8,5) [0,0460-0,1409]
Λόγος σχετικών πιθανοτήτων έναντι φαρμάκου σύγκρισης [ακριβές CI 95%]	5,026 [2,514-10,586]	
Τιμή p (διαστρωματωμένος έλεγχος Cochran-Mantel-Haenszel) ^c	<0,0001	
Διάρκεια ανταπόκρισης^f * Μέση τιμή σε μήνες [95% CI] ^g	13,27 [10,612-ΔΕ]	11,07 [8,542-ΔΕ]

^a Τα αποτελέσματα για την PFS αξιολογήθηκαν από Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης με βάση τα δεδομένα του κεντρικού εργαστηρίου για την M πρωτεΐνη και κεντρική ακτινολογική απεικονιστική ανασκόπηση με χρήση των κριτηρίων της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας για το Μυέλωμα (IMWG).

^b Για τους ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου ή θάνατο πριν από την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων για την ανάλυση ή την ημερομηνία έναρξης της επόμενης θεραπείας για το μυέλωμα πραγματοποιήθηκε περικοπή κατά την ημερομηνία της τελευταίας έγκυρης αξιολόγησης της νόσου που δεν ανέδειξε εξέλιξη της νόσου και διεξήχθη πριν από την έναρξη της επόμενης θεραπείας για το μυέλωμα (εάν υφίστατο) ή την ημερομηνία περικοπής των δεδομένων, οποιοδήποτε συνέβη πρώτο.

^c Διαστρωμάτωση με βάση την ηλικία (<75ετών έναντι ≥75ετών) και τον αριθμό των προηγούμενων γραμμών θεραπείας (2 ή 3 έναντι >3) σύμφωνα με το IRT.

^d Οι sCR, CR, VGPR και PR αξιολογήθηκαν από την IRC χρησιμοποιώντας τα κριτήρια ανταπόκρισης της IMWG.

^e Εκτιμήθηκε με χρήση της μεθόδου Clopper-Pearson.

^f Η διάρκεια της θεραπείας καθορίστηκε για τους ασθενείς που πέτυχαν ανταπόκριση ≥PR (93 ασθενείς στο σκέλος του isatuximab και 54 ασθενείς στο σκέλος του φαρμάκου σύγκρισης). Εκτιμήσεις Kaplan-Meier για τη διάρκεια της ανταπόκρισης.

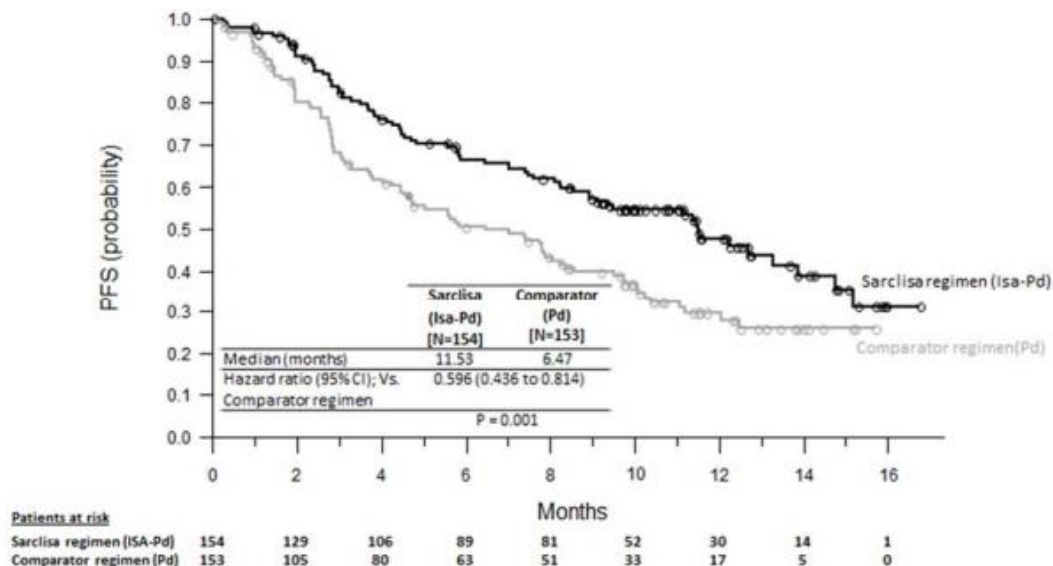
^g Τα CI για τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier υπολογίστηκαν με log-log μετασχηματισμό της συνάρτησης της επιβίωσης και τη μέθοδο των Brookmeyer και Crowle.

Στους ασθενείς με κυτταρογενετικό προφίλ υψηλού κινδύνου (αξιολόγηση κεντρικού εργαστηρίου), η μέση PFS ήταν 7,49 (95% CI: 2,628 έως NC) στην ομάδα του σχήματος με isatuximab και 3,745 (95% CI: 2,793 έναντι 7,885) στην ομάδα του σχήματος του φαρμάκου σύγκρισης (HR=0,655, 95% CI: 0,334 έως 1,283). Βελτιώσεις της PFS στην ομάδα του σχήματος με isatuximab παρατηρήθηκε επίσης στους ασθενείς ηλικίας >75 ετών (HR=0,479, 95% CI: 0,242 έως 0,946), με νόσο σταδίου III κατά ISS κατά την ένταξη στη μελέτη (HR=0,635, 95% CI: 0,363 έως 1,110), με αρχική κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min/1,73 m² (HR=0,502, 95% CI: 0,297 έως 0,847), με > 3 προηγούμενες γραμμές θεραπείας (HR=0,590, 95% CI: 0,356 έως 0,977), σε ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί σε προηγούμενη θεραπεία με λεναλιδομίδη (HR=0,593, 95% CI: 0,431 έως 0,816) ή αναστολέα πρωτεασώματος (HR=0,578, 95% CI: 0,405 έως 0,824), καθώς και σε ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί στη λεναλιδομίδη στην τελευταία γραμμή πριν από την ένταξη στη μελέτη (HR= 0,601, 95% CI: 0,436 έως 0,828).

Ο μέσος χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση στους ανταποκριθέντες ήταν 35 ημέρες στην ομάδα του isatuximab έναντι 58 ημερών στην ομάδα του φαρμάκου σύγκρισης. Με μέση διάρκεια παρακολούθησης 11,56 μήνες στην ομάδα του isatuximab και 11,73 μήνες στην ομάδα του φαρμάκου σύγκρισης, η μέση συνολική επιβίωση δεν επετεύχθη σε καμία ομάδα θεραπείας. Η αναλογία κινδύνου για την OS ήταν 0,687 (95% CI: 0,461, 1,023, τιμή p=0,0631).

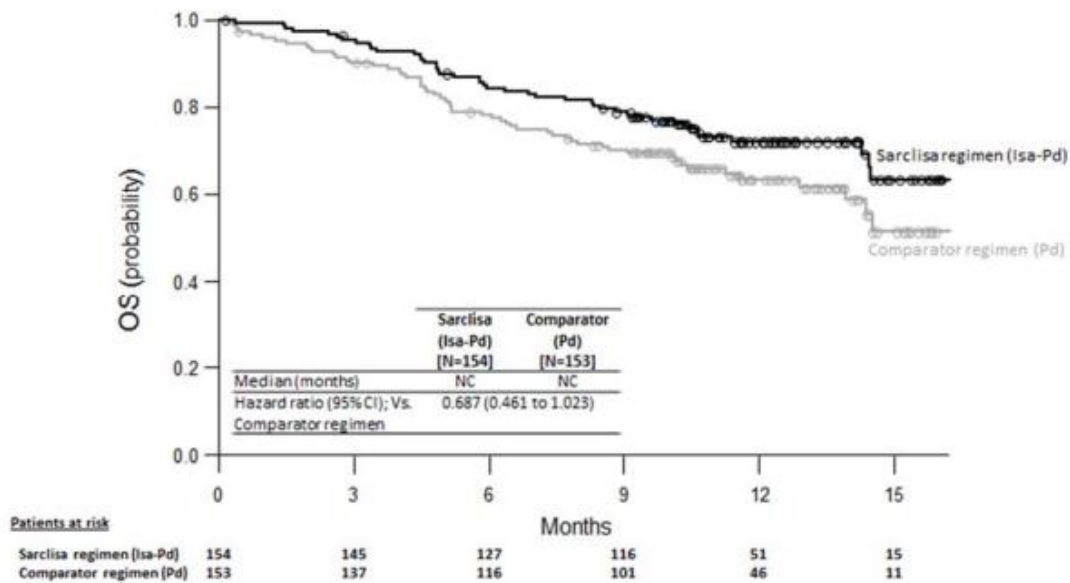
Εικόνα 4

Καμπύλες Kaplan-Meier της PFS – πληθυσμός ITT – ICARIA-MM (αξιολόγηση μέσω IRC)



Εικόνα 5

Καμπύλες Kaplan-Meier της OS – πληθυσμός ITT – ICARIA-MM



Με την μελέτη ICARIA -MM, εγκρίθηκε το προϊόν Sarclisa (INN isatuximab) από τον FDA τον Μάρτιο 2020, το οποίο τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση και ενδείκνυται, σε συνδυασμό με πομαλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες συμπεριλαμβανομένων της λεναλιδομίδης και ενός αναστολέα πρωτεασώματος (PI), και εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου με την τελευταία θεραπεία.

Πριν από την έγχυση του SARCLISA θα πρέπει να χρησιμοποιείται προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με τα παρακάτω φαρμακευτικά προϊόντα για τη μείωση του κινδύνου και της βαρύτητας των αντιδράσεων στην έγχυση:

- Δεξαμεθαζόνη 40 mg από στόματος ή ενδοφλεβίως (ή 20 mg από στόματος ή ενδοφλεβίως για ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών).
- Ακεταμινοφαίνη 650 mg έως 1.000 mg από στόματος (ή ισοδύναμο).
- Η2 ανταγωνιστές (ρανιτιδίνη 50 mg ενδοφλεβίως ή ισοδύναμο [π.χ., σιμετιδίνη]), ή από στόματος αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (π.χ., ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη).
- Διφαινυδραμίνη 25 mg έως 50 mg ενδοφλεβίως ή από στόματος (ή ισοδύναμο [π.χ., σετιριζίνη, προμεθαζίνη, δεξγλωφραϊνιραμίνη]). Προτιμάται η ενδοφλέβια χορήγηση τουλάχιστον για τις πρώτες 4 εγχύσεις.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το πολλαπλούν μυέλωμα δεν είναι σπάνια νόσος, καθώς αντιστοιχεί περίπου στο 10% του συνόλου των αιματολογικών κακοηθειών. Παγκοσμίως, το πολλαπλούν μυέλωμα προσβάλλει περίπου 1 με 5 ανθρώπους ανά 100.000 πληθυσμό ετησίως και αποτελεί το 0,8% όλων των περιστατικών καρκίνου. Περίπου 39.000 άνθρωποι διαγιγνώσκονται με πολλαπλούν μυέλωμα στην Ευρώπη, ενώ περίπου 24.000 ασθενείς καταλήγουν από τη νόσο ετησίως. Η μέση ηλικία διάγνωσης στην Ευρώπη είναι τα 65-70 έτη.

Στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο γίνονται περίπου 500 νέες διαγνώσεις πολλαπλού μυελώματος, ενώ αυτή τη στιγμή εκτιμάται ότι νοσούν 3.000 άτομα.

Οι θεραπευτικές εξελίξεις στο πολλαπλούν μυέλωμα την τελευταία εικοσαετία είναι πολύ σημαντικές και έχουν οδηγήσει σε μεγάλη αύξηση του ποσοστού επιβίωσης των ασθενών. Για τους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς που είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση, οι βασικοί θεραπευτικοί στόχοι είναι η καθυστέρηση της εξέλιξης του πολλαπλού μυελώματος και τελικά η επίτευξη και διατήρηση ελέγχου της νόσου σε βάθος χρόνου.

Η έγκριση θεραπειών συντήρησης μετά τη μεταμόσχευση που μπορεί να καθυστερήσει την εξέλιξη της νόσου αποτελεί μια σημαντική πρόοδο γι' αυτούς τους ασθενείς. Είναι εξαιρετικά σημαντικό να υπάρξουν θεραπευτικές προσεγγίσεις που να παρατείνουν την πρώτη ύφεση όσο γίνεται περισσότερο και αυτό αφορά σε όλες τις ηλικιακές ομάδες.

Συγκεκριμένα, το isatuximab σε συνδυασμό φαρμάκων, αποτελεί μια στοχευμένη θεραπεία στους ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα. Με τις παραπάνω μελέτες, δόθηκε έγκριση από τον EMA για το προϊόν Sarclisa, το οποίο αναμένεται να κυκλοφορήσει και στην Ελλάδα.

Παρά την σημαντική πρόοδο στην θεραπεία του μυελώματος που έχει επιτευχθεί τα τελευταία χρόνια, η νόσος παραμένει ανίατη και σχεδόν πάντα οι ασθενείς θα εμφανίσουν υποτροπή της νόσου, ακόμα και εάν έχουν πετύχει πλήρη ύφεση στην αρχική ή σε κάποια επομένη γραμμή θεραπείας.

Σε γενικές γραμμές η νόσος χαρακτηρίζεται από υποτροπές οι οποίες αντιμετωπίζονται με διαφορετικούς ή παρόμοιους συνδυασμούς φαρμάκων, όμως κάθε φορά η διάρκεια της ύφεσης της νόσου τείνει να έχει μικρότερη διάρκεια και τελικά γίνεται ανθεκτική στην θεραπεία. Έτσι, υπάρχει μια επιτακτική ανάγκη σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών για θεραπείες που βελτιώνουν τη συνολική επιβίωση και εξασφαλίζουν διαρκή έλεγχο της νόσου και ανακούφιση από τα συμπτώματα (Dimopoulos, ygeiamou, 2019).

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό το γεγονός ότι η ερευνητική προσπάθεια για την αντιμετώπιση της νόσου είναι εντατική και σαν αποτέλεσμα αυτής της προσπάθειας νέα φάρμακα έχουν μπει στην θεραπευτική φαρέτρα τα τελευταία χρόνια.

Βιβλιογραφία

- A Zonder, J., & et al. (2012, Ιούλιος). A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. *Blood*, σσ. 552-559.
- Bladé, J., & et al. (1998, Σεπτέμβριος). Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol*, σσ. 1115-1523.
- Bladé, J., & et al. (1998, Σεπτέμβριος). Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol*.
- Dimopoulos, M. (2019, January 07). *yegeiamou*. Ανάκτηση από Πολλαπλούν μυέλωμα: Εφικτή η ύφεση για πολλά χρόνια: <https://yegeiamou.gr/blogs/pollaploun-mieloma-efikti-i-ifesi-gia-polla-chronia/>
- Dimopoulos, M., & et al. (2011, Μάϊος). Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*, σσ. 4691–4695.
- Dimopoulos, M., & et al. (2019, December 13). Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design. *Future Oncology*.
<https://www.iatropedia.gr/yegeia/pollaplo-myeloma-symptomata-o-ypoulos-karkinos-pou-troei-ta-osta-vid/80132/>. (2020, Απριλίου 12).
<https://www.iatropedia.gr/yegeia/pollaplo-myeloma-symptomata-o-ypoulos-karkinos-pou-troei-ta-osta-vid/80132/>.
- Kumar, S., & al, e. (2004). Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proc*, σσ. 867-874.
- Martin, T., & al, e. (2019, Απρίλιος). Phase I trial of isatuximab monotherapy in the treatment of refractory multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*.
- Martin, T., & et al. (2017, Ιούνιος). A phase 1b study of isatuximab plus lenalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*, σσ. 3294-3303.
- Mikhael, J., & et al. (2020, May 14). A dose-finding Phase 2 study of single agent isatuximab (anti-CD38 mAb) in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia*.
- Palumbo, A., & et al. (2015). Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol.*, σσ. 2863-2869.
- Sanofi. (2019, June 11). *Study Protocol*. Ανάκτηση από Sanofi:
https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/38/NCT02990338/Prot_000.pdf
- Sanofi. (2020, Ιούνιος). *Η συνδυαστική θεραπεία με isatuximab έδειξε καλύτερη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και κλινικά σημαντικό βάθος της ανταπόκρισης σε ασθενείς με υποτροπιάζον πολλαπλό μυέλωμα*. Ανάκτηση από https://www.sanofi.gr/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-GR/Home/grafio-tipou/deltia-tipou/2020/200602_SANOFI_-ISATUXIMAB-COMBINATION-THERAPY_final.pdf?la=el
- SE, K., & et al. (2013). Novel agents for the treatment of multiple myeloma: proteasome inhibitors and immunomodulatory agents. *J Adv Pr Oncol*, σσ. 307-321.

SPC, E. (2021). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_en.pdf.

terpos, e., & et al. (χ.χ.).

The interim analysis results of the phase III IKEMA trial | Isatuximab + Kd for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. (2020, Ιουλίου 3). Ανάκτηση από <https://multiplemyelomahub.com/medical-information/the-interim-analysis-results-of-the-phase-iii-ikema-trial-or-isatuximab-kd-for-the-treatment-of-relapsed-and-refractory-multiple-myeloma>: <https://multiplemyelomahub.com/medical-information/the-interim-analysis-results-of-the-phase-iii-ikema-trial-or-isatuximab-kd-for-the-treatment-of-relapsed-and-refractory-multiple-myeloma>

Vincent Rajkumar, S., & et al. (2011 , Μάϊος). Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*, σσ. 4691–4695.

Zheng, W., & et al. (2009, December). Bortezomib in combination with dexamethasone and subsequent thalidomide for newly-diagnosed multiple myeloma: A Chinese experience. *Leukemia Research*, σσ. 1615-1618.

Πολλαπλούν μυέλωμα- Θεραπευτική κλινική Ογκολογική-Αιματολογική Μονάδα- Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα", Μονάδα Πλασματοκυτταρικών Δυσκρασιών. (2018). Ανάκτηση από <http://myeloma.med.uoa.gr/httpmyelomameduogr/ti-einai-to-pollaployn-myelwma.html>