

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Элотузумаб в лечении множественной миеломы (обзор литературы)

О.М. Вотякова

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

Elotuzumab for Treatment of Multiple Myeloma (Literature Review)

OM Votyakova

NN Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

РЕФЕРАТ

Основным методом лечения множественной миеломы на протяжении десятилетий была химиотерапия. Однако значительное увеличение продолжительности жизни больных отмечено после внедрения в клиническую практику талидомида, бортезомиба и леналидомида. Тем не менее болезнь остается неизлечимой и необходима разработка принципиально новых лечебных подходов. Элотузумаб — это гуманизированное моноклональное антитело IgG1, специфической мишенью которого является антиген SLAMF7. Он относится к семейству сигнальных молекул, активирующих лимфоциты. Высокая экспрессия этого антигена выявляется на миеломных клетках. В обзоре представлены механизм действия элотузумаба, доклинические данные и основные клинические исследования.

Ключевые слова: моноклональные антитела, элотузумаб, клинические исследования, множественная миелома.

Получено: 25 мая 2016 г.

Принято в печать: 15 июня 2016 г.

Для переписки: Ольга Михайловна Вотякова, канд. мед. наук, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(499)324-92-09; e-mail: omvtk@yandex.ru

Для цитирования: Вотякова О.М. Элотузумаб в лечении множественной миеломы (обзор литературы). Клиническая онкогематология. 2016;9(4):438–45.

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-438-445

ABSTRACT

Chemotherapy has been the main treatment option for multiple myeloma for several decades. However, a considerable increase in the life expectancy was observed in multiple myeloma patients when thalidomide, bortezomib and lenalidomide had been introduced into clinical practice. Nevertheless, the disease remains incurable and there is an unmet need in fundamentally new treatment methods. Elotuzumab is a humanized IgG1 monoclonal antibody that specifically targets SLAMF7, an antigen belonging to the signaling lymphocytic activation molecule family, with its high expression detected on myeloma cells. This review presents the mechanism of action of elotuzumab, preclinical data and the main clinical studies of this monoclonal antibody.

Keywords: monoclonal antibodies, elotuzumab, clinical studies, multiple myeloma.

Received: May 25, 2016

Accepted: June 15, 2016

For correspondence: Ol'ga Mikhailovna Votyakova, PhD, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel: +7(499)324-92-09; e-mail: omvtk@yandex.ru

For citation: Votyakova OM. Elotuzumab for Treatment of Multiple Myeloma (Literature Review). Clinical oncohematology. 2016;9(4):438–45 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-438-445

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) — это злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. В 2012 г. в Европе заболеваемость ММ составила 8, а смертность 2,2 случая на

100 000 населения [1]. По данным ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, в 2012 г. в России впервые диагностировано 1782 случая ММ. Заболеваемость составила 2 случая на 100 000 населения, умерло 3912 больных [2]. До настоящего времени ММ остается неизлечимой болезнью даже при использовании современных методов лечения. Менее 50 % больных ММ

живут более 5 лет после установления диагноза [3]. Для увеличения продолжительности жизни больных ММ необходимы новые лекарственные препараты с различным механизмом действия.

Введение в клиническую практику высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) и новых лекарственных средств (талидомид, бортезомиб, леналидомид) позволило увеличить продолжительность жизни больных ММ. Медиана выживаемости пациентов с впервые диагностированной болезнью с начала этого тысячелетия увеличилась на 50 % (с 29,9 до 44,8 мес.) [4].

Несмотря на успехи в лечении этой злокачественной опухоли, болезнь остается неизлечимой. Прогрессирование и рецидивы неизбежно наступают у всех больных, что связано с присутствием минимальной остаточной болезни. Повторное назначение ранее эффективной терапии или использование препаратов с другим механизмом действия позволяет получить ремиссии у большинства больных. Однако, к сожалению, при каждом последующем рецидиве длительность ремиссий становится все короче и в конце концов развивается рефрактерный рецидив [5–7]. Пациенты, страдающие миеломой, рефрактерной к бортезомибу и иммуномодулирующим препаратам (талидомиду или леналидомиду), имеют плохой прогноз и короткую продолжительность жизни. Медиана общей выживаемости (ОВ) у этой категории больных составляет 9 мес., а медиана бессобытийной выживаемости — 5 мес. [8].

В 2015 г. в России зарегистрирован новый иммуномодулирующий препарат помалидомид. В исследовании III фазы было показано, что у больных ММ, получавших массивную противоопухолевую терапию, большинство из которых было рефрактерно к бортезомибу и леналидомиду, лечение помалидомидом с дексаметазоном в низкой дозе позволило получить ремиссии в 31 % случаев. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 4 мес., а ОВ — 12,7 мес. [9]. Совсем недавно в России одобрен карфилзомиб — ингибитор протеасом 2-го класса для лечения рецидивов и рефрактерной ММ. В исследовании II фазы показана эффективность карфилзомиба у 23,7 % больных, большинство из которых также было рефрактерно к бортезомибу и леналидомиду. Медиана ОВ составила 15,6 мес. [10].

Есть надежды, что введение в клиническую практику иммуномодулирующих препаратов и ингибиторов протеасом нового поколения улучшит результаты лечения больных с рецидивами/рефрактерной ММ и увеличит продолжительность жизни. Для дальнейшего улучшения показателей выживаемости у больных ММ необходимы новые лекарственные средства с другим механизмом действия.

Предполагается, что развитие резистентности опухолевых клеток в процессе лечения ММ — это сложный процесс, вовлекающий ряд механизмов. Эти механизмы включают селекцию и персистенцию субклонов резистентных миеломных клеток, цитогенетические и эпигенетические изменения и нарушение регуляции сигнальных путей [11]. Кроме того, ряд иммуносупрессивных механизмов в костном мозге и микроокружении опухоли может нарушать противомиеломный иммунитет, защищая эти клоны, приводя к рецидивам или прогрессированию болезни [11]. Изменения иммунных (Т-, В-, НК-клетки) и дендритных клеток, также описанные при ММ, приводят

к потере иммунного надзора и препятствуют клеточной гибели [12–14].

Проведенные исследования показали многообещающие результаты при использовании трехкомпонентных комбинаций препаратов для лечения рецидивов/рефрактерной ММ по сравнению с двухкомпонентными. Отмечено улучшение показателей ВБП при использовании трехкомпонентных схем, возможно, из-за разного механизма действия каждого из 3 препаратов, включенных в комбинацию. Например, при использовании карфилзомиба в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном медиана ВБП составила 26,3 мес. по сравнению с 17,6 мес. у пациентов, получавших лечение леналидомидом и дексаметазоном [15].

Тем не менее, учитывая гетерогенный характер онкогенных событий, происходящих при ММ, и иммуносупрессивные механизмы, играющие важную роль в выживании опухолевых клеток и развитии лекарственной резистентности, существует потребность в новых методах комбинированного лечения, которые должны включать эффективное воздействие на иммунную систему [11, 16, 17]. Комбинированные методы терапии могут дать возможность получить стойкую полную ремиссию у значительного числа больных. Более отчетливо это прослеживается, если лечение начинается в ранней фазе болезни или при раннем рецидиве до развития тяжелых иммунных нарушений, обусловленных самой миеломой либо многочисленными курсами противоопухолевой терапии [18–20]. Кроме того, переносимость терапии может быть лучше при раннем начале лечения, особенно у больных, не являющихся кандидатами на ВДХТ с аутоТГСК [18].

Поиск новых методов лечения ММ, воздействующих на иммунную систему, привел к исследованию моноклональных антител (МКА), целенаправленно действующих на антигены, экспрессируемые исключительно или преимущественно миеломными клетками. Эти антигены могут играть важную роль в выживаемости клеток, антиапоптотических механизмах, передаче сигналов между клетками, ангиогенезе, взаимодействии между миеломными клетками и микроокружением костного мозга.

Механизмы действия МКА включают как непосредственное повреждение опухолевых клеток, так и не прямые механизмы (например, регуляция иммунных реакций путем комплемент-зависимой цитотоксичности и/или антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности) [21]. Элотузаб — это гуманизированное моноклональное антитело IgG1, специфической мишенью для которого является антиген SLAMF7 (Signaling Lymphocyte Activation Molecule Family member 7). Он относится к семейству сигнальных молекул, активирующих лимфоциты [22]. Высокая экспрессия SLAMF7 отмечена на опухолевых плазматических клетках. Кроме того, этот антиген экспрессируется НК-клетками и субпопуляциями других иммунных клеток в отличие от нормальных тканей [23]. В настоящем обзоре представлены механизм действия элотузаба, результаты доклинических и основных клинических исследований, а также обсуждается значение этого МКА в сочетании с другими препаратами при лечении ММ.

SLAMF7 ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

SLAMF7 (CD2 1-го подтипа, CRACC, CS1, CD319) — гликозилированный белок на поверхности клеток, который относится к семейству сигнальных молекул,

активирующих лимфоциты (SLAMF) [24]. Он впервые был выделен на NK-клетках [25, 26]. После соединения SLAMF7 с лигандом или специфическими антителами происходит его связывание с белком-адаптером (EAT-2). В результате повышается активность NK-клеток, происходит высвобождение цитотоксических гранул, обеспечивающих гибель клеток-мишеней [26, 27].

С помощью метода субтрактивной гибридизации (subtractive hybridization approach) E.D. Hsi и соавт. выявили высокую экспрессию гена SLAMF7 на плазматических клетках [23]. При изучении профиля экспрессии генов была показана высокая экспрессия SLAMF7 на нормальных плазматических, а также миеломных клетках [23]. Важно, что высокая экспрессия SLAMF7 выявлена при различных молекулярных подтипах миеломы, включая все варианты цитогенетического риска [23].

В одном из исследований в сыворотке некоторых больных ММ был выявлен низкий уровень растворимого белка sSLAMF7, в то время как в сыворотке здоровых доноров sSLAMF7 не определялся [28]. Корреляции между экспрессией поверхностного SLAMF7 и стадией болезни при ММ не установлено. Однако у пациентов с поздними стадиями болезни или симптоматической ММ, имеющих международный прогностический индекс (МПИ) II–III, отмечен более высокий уровень sSLAMF7, чем у больных с МПИ I. Это позволяет думать о том, что sSLAMF7 может быть биомаркером прогрессирования опухоли [28].

Таким образом, высокая экспрессия белка SLAMF7 обнаруживается как на нормальных, так и опухолевых плазматических клетках. Более низкий уровень его экспрессии отмечается на поверхности NK-клеток. Экспрессия антигена не найдена на гемопоэтических стволовых клетках [23, 26].

Таким образом, этот уникальный белок может использоваться в качестве мишени для воздействия на миеломные клетки. В связи с этим было разработано гуманизированное моноклональное антитело IgG1 элотузумаб, мишенью для которого и служит антиген SLAMF7.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЭЛОТУЗУМАБА

Основной механизм действия элотузумаба — это лизис миеломных клеток путем антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (рис. 1). Ранее считалось, что этот процесс зависит от присутствия NK-клеток или других периферических мононуклеарных клеток крови [23, 28]. Однако снижение числа Т-клеток, В-клеток или моноцитов крови не влияло на антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность. Это позволило думать о том, что цитолитическая активность элотузумаба связана в первую очередь с NK-клетками [23]. Элотузумаб связывается с SLAMF7 на миеломных клетках. Одновременно он соединяется с CD16 на NK-клетках, активируя их и вызывая лизис опухолевых клеток, связанных с антителом [29]. Активация NK-клеток приводит к дегрануляции и высвобождению перфорина, который, в свою очередь, вызывает апоптоз миеломных клеток [22, 30]. Кроме того, было показано, что элотузумаб непосредственно активирует NK-клетки после связывания с SLAMF7 на их поверхности и повышает их антимиеломную активность после соединения с сигнальным посредником EAT-2. Последний у человека присутствует на NK-клетках, но отсутствует на миеломных [27, 29].

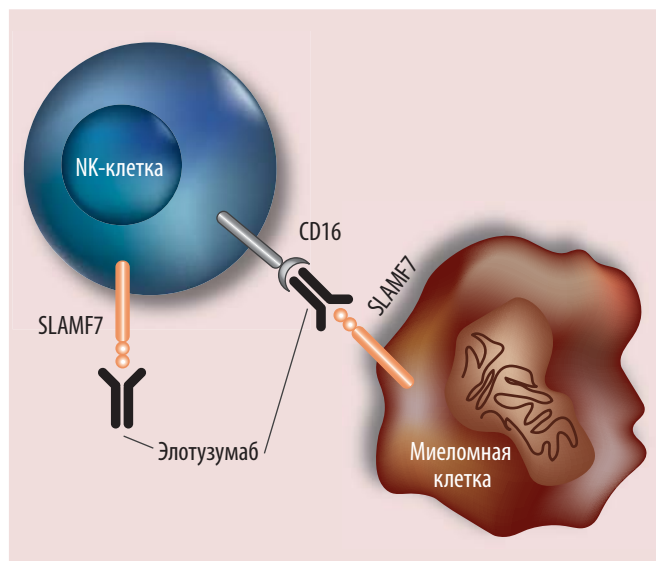


Рис. 1. Механизм действия элотузумаба на клетки множественной миеломы. Элотузумаб повышает активность NK-клеток непосредственно через SLAMF7 и косвенно при участии CD16, вызывает гибель SLAMF7+ клеток миеломы путем антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (цит. по [12])

Fig. 1. The mechanism of action of elotuzumab on multiple myeloma cells. Elotuzumab enhances the activity of NK-cells directly via SLAMF7 and indirectly with CD16 involvement, causes the death of SLAMF7+ myeloma cells by means of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity [12]

Таким образом, элотузумаб обладает двойным механизмом действия. Во-первых, он непосредственно активирует NK-клетки, а во-вторых — косвенно при участии CD16 вызывает лизис миеломных клеток путем антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности.

Предполагают, что есть и другие механизмы целенаправленного воздействия элотузумаба на миеломные клетки [29, 31, 32]. В исследовании *in vitro* на линиях миеломных клеток было показано, что элотузумаб может ингибировать адгезию миеломных клеток, экспрессирующих SLAMF7, к стромальным клеткам костного мозга [28].

РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Интересные данные были получены в доклинических исследованиях при сочетании элотузумаба с широко используемыми лекарственными средствами для лечения ММ. В доклинических исследованиях на линиях миеломных клеток было показано, что при комбинации с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном повышался лизис опухолевых клеток, индуцированный элотузумабом [28]. Кроме того, на мышинных моделях ММ продемонстрировано значительное увеличение противоопухолевого эффекта элотузумаба с бортезомибом *in vivo* в сравнении с элотузумабом в монорежиме [33].

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА ЭЛОТУЗУМАБА В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ I ФАЗЫ

В 2012 г. были опубликованы результаты исследования I фазы с эскалацией дозы элотузумаба у больных с прогрессированием и рефрактерной ММ (исследование 1701) [34]. В этом многоцентровом исследовании впервые были оценены безопасность, особенности

фармакокинетики и фармакодинамики элутузумаба. Использовался стандартный дизайн «3+3» для определения максимальной переносимой дозы. Кроме того, была оценена дозозимитирующая токсичность препарата во время первого курса. В исследование было включено 35 больных, которые получали внутривенные инфузии элутузумаба в дозе 0,5–20 мг/кг каждые 14 дней в течение 8 нед. При достижении как минимум стабилизации болезни после 4 инфузий больные могли получить еще 4 введения препарата. В целом показана хорошая переносимость элутузумаба. Большинство нежелательных явлений было I–II степени тяжести, наиболее часто (> 10 %) развивались озноб, лихорадка, покраснение кожи. Частота инфузионных реакций составила 59 %, однако их количество уменьшилось после введения премедикации в протокол исследования. Максимальная переносимая доза не была достигнута. Хотя объективного ответа и не отмечено, у 26 % больных, ранее получавших массивную терапию, достигнута стабилизация болезни [34].

После введения первой дозы максимальная концентрация элутузумаба в сыворотке увеличивалась пропорционально введенной дозе от 0,5 (в пределах $11,3 \pm 3,0$ мкг/мл) до 20 мг/кг ($415,3 \pm 90,0$ мкг/мл). Однако анализ фармакокинетических параметров препарата, проведенный по AUC (площадь под кривой «концентрация-время»), позволяет думать о нелинейной фармакокинетике. Средний клиренс снижался, а средняя терминальная фаза периода полураспада элутузумаба увеличивалась при эскалации дозы с 0,5 до 20 мг/кг после назначения первой дозы, что указывает на насыщенную таргет-опосредованную элиминацию. Объем распределения был одинаковым при всех дозах и соответствовал приблизительно объему сыворотки. Насыщение SLAMF7 элутузумабом на клетках-мишенях костного мозга (NK-клетках, а также миеломных клетках CD38+ и CD138+, определяемых при проточной цитометрии) нарастало при увеличении дозы элутузумаба. При дозе элутузумаба 10–20 мг/кг рецепторы SLAMF7 на миеломных клетках, выделенных из костного мозга, были соответственно сатурированы (насыщены элутузумабом). При использовании более низких доз элутузумаба показано, что достигается более вариабельный уровень сатурации клеток-мишеней. Кроме того, каждая из двух доз, 10 и 20 мг/кг, была достаточна по крайней мере для биологически значимого уровня элутузумаба в сыворотке (> 70 мкг/мл, по данным доклинических исследований) [34].

В другом исследовании I фазы выполнена оценка максимальной переносимой дозы, безопасности и эффективности элутузумаба в комбинации с бортезомибом у больных с рецидивами или рецидивами и рефрактерным течением ММ (исследование 1702) [35]. Элутузумаб (2,5, 5, 10 и 20 мг/кг внутривенно) вводили в 1-й и 11-й дни, а бортезомиб (1,3 мг/м² внутривенно) — в 1, 4, 8 и 11-й дни 21-дневных циклов. Использовался дизайн эскалации дозы «3+3». Больные, достигшие как минимум стабилизации ММ после 4 циклов, могли получать лечение до прогрессирования болезни или развития неприемлемой токсичности. При использовании доз элутузумаба 10 и 20 мг/кг медиана степени насыщения элутузумабом SLAMF7-мишеней составляла 80 и 95 % соответственно. Пик уровня элутузумаба в сыворотке

составил 100 мкг/мл или более при каждой дозе, и вновь показано, что он был оптимальным по отношению к эффективности, полученной в доклинических исследованиях в культуре мышинной опухоли. Самый низкий уровень элутузумаба в сыворотке и сатурация SLAMF7 не менялись при добавлении бортезомиба.

Наконец в третьем исследовании I фазы (исследование 1703) выполнено тестирование комбинации элутузумаба с леналидомидом и дексаметазоном в низкой дозе [36]. В исследовании было три группы больных с прогрессированием ММ, которые получали элутузумаб в дозе 5, 10 или 20 мг/кг внутривенно в 1, 8, 15 и 22-й дни 28-дневного цикла во время первых 2 циклов и в 1-й и 15-й дни последующих циклов. Кроме того, больные получали леналидомид в дозе 25 мг внутрь в 1–21-й день и дексаметазон 40 мг внутрь 1 раз в неделю. Концентрация элутузумаба в сыворотке повышалась с увеличением дозы от 5 до 20 мг/кг. Наблюдаемая минимальная концентрация элутузумаба в сыворотке устойчиво сохранялась выше 70 мкг/мл. Лечение элутузумабом также сопровождалось значительной сатурацией рецептора SLAMF7 на плазматических клетках костного мозга при использовании всех доз элутузумаба. К 28-му дню 6-го цикла более 80 % участков SLAMF7 на плазматических клетках CD38+ костного мозга были полностью насыщены элутузумабом, а его концентрация в сыворотке составила более 70 мкг/мл.

Полученные данные по фармакокинетике и фармакодинамике стали обоснованием использования внутривенного элутузумаба 1 раз в неделю по крайней мере в течение первых 2 мес. лечения. В последующем инфузии продолжают каждые 2 нед. в дозе 10 или 20 мг/кг для сатурации SLAMF7-мишеней и достижения минимального порогового уровня концентрации в сыворотке более 70 мкг/мл [34–36].

Одной из наиболее сложных проблем при ММ является ведение больных с почечной недостаточностью (ПН). Присоединение ПН, в большинстве случаев в результате развития канальцевой нефропатии («миеломной почки»), ухудшает результаты лечения и служит важным неблагоприятным прогностическим фактором [37].

В связи с этим важным представляется исследование I фазы по изучению фармакокинетики и безопасности элутузумаба в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном у больных ММ с ПН [38]. В исследование включено 26 пациентов, 8 из которых были с нормальной функцией почек, 9 — с тяжелой ПН (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), 9 — с терминальной ПН, требующей гемодиализа. Элутузумаб вводили по 10 мг/кг внутривенно в 1-й день 1-го цикла, во 2-м и 3-м циклах — 1 раз в неделю, затем 1 раз в 2 нед. Леналидомид назначали в дозе 5–25 мг/сут (в зависимости от клиренса креатинина), а дексаметазон — 40 мг/сут 1 раз в неделю. Циклы повторялись каждые 28 дней. Лечение продолжали до прогрессирования заболевания или до развития неприемлемой токсичности.

Существенного различия средней и максимальной концентраций элутузумаба в сыворотке между группами не наблюдалось. Влияния функции почек на фармакокинетику препарата, оцененную по AUC, не выявлено. Более одного нежелательного явления было у всех больных: у 8 — с нормальной функцией почек, у 9 — с тяжелой ПН и у 9 — с терминальной ПН, получавших

гемодиализ. Нежелательные явления III–IV степени развились у 7, 8 и 7 больных в этих трех группах соответственно. Общая эффективность лечения составила у больных с нормальной функцией почек 75 %, при тяжелой ПН — 67 % и при терминальной ПН — 56 %.

В исследовании показано, что фармакокинетика элутузумаба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном существенно не различалась у больных ММ с ПН или без нее. Таким образом, нет оснований для коррекции дозы элутузумаба у больных с нарушением функции почек.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭЛУТУЗУМАБА

Исследования I фазы

В первом исследовании I фазы с эскалацией дозы элутузумаба (исследование 1701) у больных с рецидивами и рефрактерной ММ, получивших ранее не менее двух линий терапии (медиана 4,5 линии), при использовании элутузумаба в монорежиме ремиссий не получено. Стабилизация болезни констатирована у 26 % больных [34].

Во втором исследовании (1702) пациенты с рецидивами и рефрактерной ММ получали комбинацию элутузумаба с бортезомибом и дексаметазоном. Частичные ремиссии и более глубокий ответ получены у 48 % больных. Медиана времени до прогрессирования (ВДП) составила 9,5 мес. [35]. Таким образом, получены обнадеживающие результаты, учитывая, что в исследованиях II–III фазы эффективность бортезомиба в монорежиме при рецидивах и рефрактерной ММ составила 27 и 38 % соответственно. Медианы ВДП были 7 и 6,2 мес. соответственно [39, 40].

Наконец, в третьем исследовании I фазы (исследование 1703) изучали эффективность комбинации элутузумаба с леналидомидом и дексаметазоном в низкой дозе у 28 больных с рецидивами и рефрактерной ММ, ранее получивших несколько линий химиотерапии (медиана 3 линии). Эффективность лечения составила 82 %. При медиане наблюдения 16,4 мес. медиана ВДП не достигнута в группе пациентов, получавших элутузумаб в дозе 20 мг/кг до прогрессирования болезни [36].

Хотя и следует с осторожностью сравнивать результаты исследований I–II и III фаз, получены обнадеживающие данные об эффективности комбинации элутузумаба с леналидомидом и дексаметазоном в низкой дозе у больных с рецидивами и рефрактерной ММ. Леналидомид в сочетании с дексаметазоном в высокой дозе получил одобрение для лечения данной категории больных по результатам 2 основных исследований (ММ-009 и ММ-010). Согласно результатам этих исследований, эффективность лечения составила 60 и 61 % соответственно, медиана ВДП — 13,4 мес. [41].

Исследования II фазы

В рандомизированном исследовании II фазы CA204-009 сравнивали эффективность и безопасность комбинаций 1) элутузумаба с бортезомибом и дексаметазоном и 2) только бортезомиба и дексаметазона у 152 больных с рецидивами и рефрактерной ММ [42]. В исследование включали пациентов после 1–3 линий предшествующей терапии. В исследовании могли принять участие больные, ранее получавшие ингибитор протеасом при условии

сохранения чувствительности к нему и отсутствии его непереносимости.

Элутузумаб вводили внутривенно по 10 мг/кг во время 1–2-го цикла в 1, 8 и 15-й дни, во время 3–8-го цикла в 1-й и 11-й дни, начиная с 9-го цикла в 1-й и 15-й дни. Бортезомиб назначали внутривенно или подкожно в дозе 1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11-й дни 1–8-го цикла, в 1, 8 и 15-й дни начиная с 9-го цикла.

Дексаметазон использовали в дозе 20 мг внутрь во время 1–2-го цикла в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни, а в группе больных, получавших элутузумаб, — дополнительно в 15-й день; во время 3–8-го цикла в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни. Циклы 1–8 проводились каждые 3 нед. Начиная с 9-го цикла дексаметазон назначали в 1, 2, 8, 9, 15 и 16-й дни. В дни введения элутузумаба дексаметазон назначали в дозе 8 мг внутрь за 3–24 ч до инфузии и 8 мг внутривенно за 45 мин до инфузии. Циклы повторялись каждые 28 дней.

Перед введением элутузумаба проводилась премедикация, включавшая кроме дексаметазона дифенгидрамин, ранитидин и ацетаминофен.

Основной целью исследования было сравнение ВБП в двух группах. В этом исследовании статистически значимым считали $p < 0,3$ (доверительный интервал 70 %). Результаты исследования показали улучшение ВБП в группе больных, получавших элутузумаб, по сравнению с контрольной группой. ВБП в течение года составила 39 и 33 %, медианы ВБП — 9,7 и 6,9 мес. соответственно. Таким образом, риск прогрессирования в группе больных, получавших элутузумаб, был на 28 % ниже, чем в контрольной группе.

Кроме того, в этом исследовании показано, что добавление элутузумаба к лечению бортезомибом и дексаметазоном улучшало показатели ОВ: 1-летняя ОВ составила 85 % в группе, получавшей элутузумаб, и 74 % — в контрольной. Наблюдение за больными продолжается.

Существенной разницы по частоте ремиссий не выявлено. В группе больных, получавших элутузумаб, эффективность составила 65 %, в контрольной группе — 63 %. Однако в группе элутузумаба очень хорошая частичная ремиссия и более глубокий ответ достигнуты у 34 % больных, в контрольной группе — у 28 %.

Нежелательные явления III–IV степени отмечены у 68 % больных в группе элутузумаба и у 60 % — в контрольной. Из-за нежелательных явлений лечение прекратило 28 % пациентов в группе элутузумаба, 35 % — в контрольной. Среди нежелательных явлений III–IV степени, которые встречались с частотой 15 % и более, были тромбоцитопения (в группе элутузумаба — 9 %, в контрольной — 17 %) и инфекции (19 и 15 % соответственно). Инфузионные реакции I–II степени развились у 7 % больных. Таким образом, различие в частоте нежелательных явлений между группами было минимальным [42].

Во II фазе исследования 1703 сравнивали эффективность двух доз элутузумаба (10 и 20 мг/кг) в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном в низкой дозе у 73 больных с рецидивами и рефрактерной ММ. Больные ранее получили 1–3 линии терапии, у 60 % применялись программы, включавшие бортезомиб, у 62 % — талидомид [43]. Схема введения препаратов была представлена при описании I фазы исследования.

Лечение продолжали до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

Для снижения частоты развития инфузионных реакций перед введением элутузумаба проводилась премедикация. За 30–60 мин до инфузии элутузумаба больные получали метилпреднизолон 50 мг (или дексаметазон 8 мг) внутривенно, дифенгидрамин 25–50 мг (или эквивалентный препарат) внутрь или внутривенно, рани-тидин 50 мг (или эквивалентный препарат) внутривенно и ацетаминофен 650–1000 мг внутрь. В дни назначения элутузумаба дексаметазон вводили в дозе 8 мг внутривенно или 28 мг внутрь.

Медиана проведенных циклов терапии составила 22 в группе элутузумаба 10 мг/кг и 16 в группе элутузумаба 20 мг/кг. Общая эффективность лечения составила 84 % и была выше при использовании дозы элутузумаба 10 мг/кг (92 %), чем при назначении 20 мг/кг (76 %). Медиана ВБП во всей группе больных была 29 мес., при лечении элутузумабом в дозе 10 мг/кг — 32 мес., а при использовании дозы 20 мг/кг — 25 мес.

Наиболее частыми нежелательными явлениями были диарея (66 %), мышечные спазмы (62 %), слабость (56 %), запор (51 %), тошнота (48 %), инфекции верхних дыхательных путей (47 %). Серьезные нежелательные явления развились у 58 % больных. Наиболее частой была пневмония (12 %). Частота инфузионных реакций составила 11 % [43].

В исследованиях I–II фазы комбинация элутузумаба в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном в низкой дозе показала клинически значимую эффективность, оцененную по частоте ремиссий и ВБП. В целом отмечается хорошая переносимость при лечении элутузумабом во всех указанных дозах. Дозолимитирующей токсичности не выявлено.

Исследования III фазы

С учетом результатов исследований II фазы были начаты 2 международных исследования III фазы по оценке эффективности элутузумаба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном в низкой дозе у больных ММ. В исследовании ELOQUENT-1 эта комбинация препаратов изучается у больных с впервые диагностированной ММ, которые не являются кандидатами на ВДХТ с аутоТГСК. Это исследование продолжается [44].

Результаты исследования ELOQUENT-2 по оценке эффективности данной комбинации препаратов в сравнении с лечением леналидомидом и дексаметазоном у больных с рецидивами и рефрактерной ММ уже опубликованы [45]. Основными показателями эффективности были ВБП и частота достижения ответа (частичной ремиссии и более глубокого ответа). В исследование было включено 646 пациентов, получивших ранее 1–4 линии терапии (медиана 2 линии). Включение больных, ранее получавших леналидомид, было возможно при определенных условиях. Разрешалось включать в исследование пациентов при отсутствии рефрактерности к леналидомиду. Кроме того, больные ранее не должны были получить более 9 курсов лечения леналидомидом.

Следует отметить, что среди включенных в исследование пациентов значительная доля была из прогностически неблагоприятной группы. Делеция 17p, наличие которой при ММ характеризуется низкой частотой ответа на лечение, была выявлена у 32 % больных. У 9 %

больных определялась $t(4;14)$, у 46 % — амплификация 1q21 [45, 46]. Примерно у $1/3$ (35 %) пациентов отмечалась резистентность к терапии последней линии, включая рефрактерность к бортезомибу (22 %) и талидомиду (10 %).

Элутузумаб вводили внутривенно в дозе 10 мг/кг в 1, 8, 15 и 22-й дни (в 1-м и 2-м циклах), затем — в 1-й и 15-й дни. Леналидомид назначали внутрь по 25 мг/сут в 1–21-й день, дексаметазон 40 мг внутрь 1 раз в неделю (или 28 мг внутрь и дополнительно 8 мг препарата внутривенно в дни введения элутузумаба). Цикл возобновлялся на 29-й день. В обеих группах лечение продолжали до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности. Во время лечения обязательно проводилась профилактика тромботических осложнений аспирином, низкомолекулярным гепарином или антагонистами витамина К. Перед инфузией элутузумаба выполняли премедикацию, как описано ранее во II фазе исследования 1703.

Результаты данного исследования показали более высокую эффективность комбинации элутузумаба с леналидомидом и дексаметазоном по сравнению с лечением леналидомидом и дексаметазоном [45, 46].

При медиане наблюдения 24,5 мес. ВБП в течение 1 года составила 68 % в группе больных, получавших элутузумаб, и 57 % в контрольной группе. ВБП в течение 2 лет была 41 и 27 % соответственно. Медиана ВБП в группе пациентов, получавших элутузумаб, составила 19,4 мес., в контрольной — 14,9 мес. ($p < 0,001$). В группе больных, получающих элутузумаб, риск прогрессирования или смерти был ниже на 30 % по сравнению с контрольной группой. Медиана длительности лечения составила 17 мес. в группе элутузумаба и 12 мес. — в контрольной.

Улучшение ВБП при лечении комбинацией элутузумаба с леналидомидом и дексаметазоном по сравнению с сочетанием леналидомида и дексаметазона отмечено в различных подгруппах больных, включая возраст 65 лет и старше, резистентность к терапии последней линии, предшествующее лечение бортезомибом, иммуномодулирующими препаратами, ранее выполненную ВДХТ с ТГСК. Кроме того, преимущество в ВБП при добавлении элутузумаба к сочетанию леналидомида с дексаметазоном отмечено у больных, имеющих МПИ III, делецию 17p, клиренс креатинина менее 60 мл/мин.

Непосредственная эффективность лечения была выше (79 %) в группе больных, получавших элутузумаб, в сравнении с контрольной группой (66 %) ($p < 0,001$). Однако частота полных ремиссий в группе элутузумаба была несколько ниже (4 %), чем в контрольной (7 %). Частота полных ремиссий может быть недооценена из-за обнаружения терапевтического антитела элутузумаба в сыворотке при электрофорезе и иммунофиксации белков [45]. Выявление терапевтических антител при электрофорезе и иммунофиксации белков было ранее показано в клинических исследованиях моноклональных антител даратумумаба, силтуксимаба и офатумумаба [47–49].

Наиболее частыми нежелательными явлениями III–IV степени в обеих группах были лимфоцитопения (77 % в группе элутузумаба и 49 % — в контрольной), нейтропения (34 и 44 % соответственно) и инфекции (28 и 24 % соответственно). В обеих группах у 8 % больных отмечалась утомляемость.

Инфузионные реакции (гипертермия, озноб, гипертензия) развились у 33 (10 %) пациентов, получавших

элотузумаб, и были I–II степени у 29 пациентов. В большинстве наблюдений (70 %) инфузионные реакции развивались во время введения первой дозы препарата в течение первых 25 мин. Временно прерывали введение препарата у 5 % больных. Инфузионные осложнения разрешились у всех больных, кроме 2 (1 %), у которых лечение было остановлено [45]. Таким образом, добавление элотузумаба к комбинации леналидомида с дексаметазоном существенно не увеличило частоту нежелательных явлений по сравнению с сочетанием леналидомида и дексаметазона.

Элотузумаб — первое иммуностимулирующее моноклональное антитело, зарегистрированное для лечения рефрактерной/рецидивирующей ММ в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном. В США препарат был одобрен FDA (Food and Drug Administration) в ноябре 2015 г., а в Европе — ЕМА (European Medicines Agency) в мае 2016 г. [50, 51]. Кроме того, комбинация элотузумаб + леналидомид + дексаметазон внесена в рекомендации NCCN в качестве предпочтительного режима для пациентов, ранее получавших лечение [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Элотузумаб — моноклональное антитело IgG1, целенаправленно действующее на антиген SLAMF7, высокая экспрессия которого определяется на миеломных клетках. Этот препарат представляется перспективным и важным дополнением к современным методам лечения ММ. Использование элотузумаба в монорежиме при рецидивах и рефрактерной ММ позволило получить лишь стабилизацию опухоли у 26 % больных с массивным предшествующим противоопухолевым лечением. Комбинация элотузумаба с бортезомибом и дексаметазоном у этой категории больных показала улучшение ВБП по сравнению с лечением бортезомибом и дексаметазоном. Наиболее перспективным представляется лечение пациентов с рецидивами и рефрактерной ММ комбинацией элотузумаба с леналидомидом и дексаметазоном. В крупном рандомизированном исследовании III фазы ELOQUENT-2 показана более высокая эффективность комбинации элотузумаба с леналидомидом и дексаметазоном по сравнению с лечением леналидомидом и дексаметазоном как по частоте ремиссий, так и по значительному улучшению ВБП. Следует отметить благоприятный профиль токсичности и безопасности элотузумаба. Перед введением элотузумаба обязательно проводят премедикацию глюкокортикоидами, антигистаминными препаратами, ацетаминофеном и ранитидином. Инфузионные реакции в большинстве случаев I–II степени. Добавление элотузумаба к комбинации леналидомида с дексаметазоном существенно не увеличило частоту нежелательных явлений по сравнению с сочетанием леналидомида и дексаметазона. Результаты более длительного наблюдения за больными позволят лучше понять профиль токсичности и безопасности элотузумаба и его влияние на ОВ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор статьи выражает благодарность за информационную поддержку фармацевтической компании «Бристол-Майерс Сквибб».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374–403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.
2. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2014. 226 с.
[Davydova MI, Aksel' EM, eds. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2012 g. (Statistics of malignancies in Russia and CIS in 2012.) Moscow: Izdatel'skaya gruppya RONTs im. N.N. Blokhina Publ.; 2014. 226 p. (In Russ)]
3. EER Stat Fact Sheets: Myeloma, 2004–2010. [Internet] Available from: <http://seer.cancer.gov/staffacts/html/mulmy.html>. (accessed 25.08.2014).
4. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008;111(5):2516–20. doi: 10.1182/blood-2007-10-116129.
5. Madan S, Lacy M, Dispenzieri A, et al. Efficacy of retreatment with immunomodulatory compounds in patients receiving initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2010;116(21): Abstract 1964.
6. Knopf KB, Duh MS, Lefeuvre M-H, et al. Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Bortezomib Re-treatment in Patients with Multiple Myeloma. *Clin Lymph Myel Leuk*. 14(5):380–8. doi: 10.1016/j.clml.2014.03.005.
7. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(7):867–74. doi: 10.4065/79.7.867.
8. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multi-center international myeloma working group study. *Leukemia*. 2012;26(1):149–57. doi: 10.1038/leu.2011.196.
9. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, Phase III trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1055–66. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70380-2.
10. Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. A Phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapse and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(14):2817–25. doi: 10.1182/blood-2012-05-425934.
11. Abdi J, Chen G, Chang H. Drug resistance in multiple myeloma: latest findings and new concepts on molecular mechanisms. *Oncotarget*. 2013;4(12):2186–207. doi: 10.18632/oncotarget.1497.
12. Palumbo A, Sonneveld P. Preclinical and clinical evaluation of elotuzumab, a SLAMF7-targeted humanized monoclonal antibody in development for multiple myeloma. *Exp Rev Hematol*. 2015;8(4):481–91. doi: 10.1586/17474086.2015.1053866.
13. Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2007;138(5):563–79. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06705.x.
14. Kellner J, Liu B, Kang Y, Li Z. Fact or fiction—identifying the elusive multiple myeloma stem cell. *J Hematol Oncol*. 2013;7(6):91. doi: 10.1186/1756-8722-6-91.
15. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al.; ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142–52. doi: 10.1056/NEJMoa1411321.
16. Mentlik JA, Cohen AD, Campbell KS. Combination immune therapies to enhance anti-tumor responses by NK cells. *Front Immunol*. 2013;23(4):481. doi: 10.3389/fimmu.2013.00481.
17. Rossi M, Botta C, Correale P, et al. Immunologic microenvironment and personalized treatment in multiple myeloma. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(Suppl 1):S83–93. doi: 10.1517/14712598.2013.799130.
18. Palumbo A, Cavallo F. Have drug combinations supplanted stem cell transplantation in myeloma? *Blood*. 2012;120(24):4692–8. doi: 10.1182/blood-2012-05-423202.
19. Teh BW, Harrison SJ, Pellegrini M, et al. Changing treatment paradigms for patients with plasma cell myeloma: impact upon immune determinants of infection. *Blood Rev*. 2014;28(2):75–86. doi: 10.1016/j.blre.2014.01.004.
20. Feyler S, Selby PJ, Cook G. Regulating the regulators in cancer-immunosuppression in multiple myeloma (MM). *Blood Rev*. 2013;27(3):155–64. doi: 10.1016/j.blre.2013.04.004.
21. Yi Q. Novel immunotherapies. *Cancer J*. 2009;15(6):502–10. doi: 10.1097/PPO.0b013e3181c51f0d.
22. Lonial S, Kaufman J, Laubach J, Richardson P. Elotuzumab: a novel anti-CS1 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(12):1731–40. doi: 10.1517/14712598.2013.847919.
23. Hsi ED, Steinle R, Balasa B, et al. CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2008;14(9):2775–84. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4246.

24. Veillette A. SLAM-family receptors: immune regulators with or without SAP-family adaptors. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010;2(3):a002469. doi: 10.1101/cshperspect.a002469.
25. Bouchon A, Cella M, Grierson HL, et al. Cutting edge: activation of NK cell-mediated cytotoxicity by a SAP-independent receptor of the CD2 family. *J Immunol.* 2001;167(10):5517–21. doi: 10.4049/jimmunol.167.10.5517.
26. Cruz-Munoz ME, Dong Z, Shi X, et al. Influence of CRACC, a SLAM family receptor coupled to the adaptor EAT-2, on natural killer cell function. *Nat Immunol.* 2009;10(3):297–305. doi: 10.1038/ni.1693.
27. Collins SM, Bakan CE, Swartzel GD, et al. Elotuzumab directly enhances NK cell cytotoxicity against myeloma via CS1 ligation: evidence for augmented NK cell function complementing ADCC. *Cancer Immunol Immunother.* 2013;62(12):1841–9. doi: 10.1007/s00262-013-1493-8.
28. Tai YT, Dillon M, Song W, et al. Anti-CS1 humanized monoclonal antibody HuLuc63 inhibits myeloma cell adhesion and induces antibody-dependent cellular cytotoxicity in the bone marrow milieu. *Blood.* 2008;112(4):1329–37. doi: 10.1182/blood-2007-08-107292.
29. Veillette A, Guo H. CS1, a SLAM family receptor involved in immune regulation, is a therapeutic target in multiple myeloma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;88(1):168–77. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.04.003.
30. Moreau Ph, Touzeau K. Elotuzumab for the treatment multiple myeloma. *Fut Oncol.* 2014;10(6):949–56. doi: 10.2217/fon.14.56.
31. Benson DM. Jr, Byrd JC. CS1-directed monoclonal antibody therapy for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):2013–5. doi: 10.1200/jco.2011.40.4061.
32. Balasa B, Yun R, Belmar NA, et al. Elotuzumab enhances natural killer cell activation and myeloma cell killing through interleukin-2 and TNF- α pathways. *Cancer Immunol Immunother.* 2015;64(1):61–73. doi: 10.1007/s00262-014-1610-3.
33. van Rhee F, Szmania SM, Dillon M, et al. Combinatorial efficacy of anti-CS1 monoclonal antibody elotuzumab (HuLuc63) and bortezomib against multiple myeloma. *Mol Cancer Ther.* 2009;8(9):2616–24. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0483.
34. Zonder JA, Mohrbacher AF, Singhal S, et al. A Phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. *Blood.* 2012;120(3):552–9. doi: 10.1182/blood-2011-06-360552.
35. Jakubowiak AJ, Benson DM, Bensinger W, et al. Phase I trial of anti-CS1 monoclonal antibody elotuzumab in combination with bortezomib in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1960–5. doi: 10.1200/jco.2011.37.7069.
36. Lonial S, Vij R, Harsouseau JL, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1953–9. doi: 10.1200/jco.2011.37.2649.
37. Eleutherakis-Papaikavou V, Bamias A, Gika D, et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma.* 2007;48(2):337–41. doi: 10.1080/10428190601126602.
38. Berdeja J, Jagannath S, Zonder J, et al. Pharmacokinetics and Safety of Elotuzumab Combined With Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma and Various Levels of Renal Impairment: Results of a Phase Ib Study. *Clin Lymph Myel Leuk.* 2016;16(3):129–38. doi: 10.1016/j.cml.2015.12.007.
39. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, Refractory myeloma. *N Engl J Med.* 2003;348(26):2609–17. doi: 10.1056/nejmoa030288.
40. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2487–98. doi: 10.1056/nejmoa043445.
41. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia.* 2009;23(11):2147–52. doi: 10.1038/leu.2009.147.
42. Jakubowiak A, Offidani M, Pegourie B, et al. Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM. *Blood.* 2016;127(23):2833–40. doi: 10.1182/blood-2016-01-694604.
43. Richardson PG, Jagannath S, Moreau P, et al. Final results for the 1703 phase 1b/2 study of elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood.* 2014;124(21): Abstract 302.
44. Phase III Study of Lenalidomide and Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Newly Diagnosed, Previously Untreated Multiple Myeloma (ELOQUENT-1). [Internet] Available from: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01335399. (accessed 21.05.2016).
45. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2015;373(7):621–31. doi: 10.1056/NEJMoa1505654.
46. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. ELOQUENT-2: A phase III, randomized, open-label study of lenalidomide (Len)/dexamethasone (dex) with/without elotuzumab (Elo) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *J Clin Oncol.* 2015;33(Suppl): Abstract 8508.
47. Genzen JR, Kawaguchi KR, Furman RR. Detection of a monoclonal antibody therapy (ofatumumab) by serum protein and immunofixation electrophoresis. *Br J Haematol.* 2011;155(1):123–5. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08644.x.
48. McCudden CR, Voorhees PM, Hainsworth SA, et al. Interference of monoclonal antibody therapies with serum protein electrophoresis tests. *Clin Chem.* 2010;56(12):1897–9. doi: 10.1373/clinchem.2010.152116.
49. Axel AE, McCudden CR, Xie H, et al. Development of clinical assay to mitigate daratumumab, an IgG1K monoclonal antibody, interference with serum immunofixation (IFE) and clinical assessment of M-protein response in multiple myeloma. *Cancer Res.* 2014;74(19):2563. doi: 10.1158/1538-7445.am2014-2563.
50. US Food and Drug Administration. Elotuzumab [media release]. [Internet] Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm474719.htm>. (accessed 22.05.2016).
51. European commission Community register of medicinal products for human use. [Internet] Available from: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1088.htm>. (accessed 22.05.2016).
52. NCCN Clinical Guidelines Version 3.2016. [Internet] Available from: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf. (accessed 23.05.2016).

