

第 77 回日本血液学会学術集会
教育講演

骨髓腫治療の新規薬剤-Up-to-Date-
Novel agents in multiple myeloma treatment

岩手医科大学 医学部 腫瘍内科学科
伊藤 薫樹

Shigeki Ito, MD, PhD.
Department of Medical Oncology, Iwate Medical University School of
Medicine

連絡先

伊藤薫樹

020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

岩手医科大学 医学部 腫瘍内科学科

TEL: 019-651-5111 (ext.3765)

FAX: 019-651-5185

Email: shigei@iwate-med.ac.jp

抄録

プロテアソーム阻害薬や免疫調節薬の登場により、この10年の多発性骨髄腫の治療成績は格段に改善したが、未だに治癒しない疾患であり、新たな治療薬の開発が期待されている。本邦では今年、免疫調節薬ポマリドミドが再発難治性骨髄腫に適応承認となった。最近、新規プロテアソーム阻害薬のカーフィルゾミブのASPIRE試験やヒストン脱アセチル化酵素阻害薬のパノビノスタットのPANORAMA-01試験など、pivotalな試験結果が報告された。また、CS1抗体エロツズマブやCD38抗体ダラツムマブなどの各種抗体薬と既存薬剤との併用の臨床試験でも有望な結果が報告されている。その他には、シグナル伝達経路阻害薬や細胞周期キナーゼ阻害薬などの開発も進行中である。今後、骨髄腫の治癒率向上を目指して、従来の薬剤とは異なる作用機序を有する治療薬の早期承認と有効かつ忍容性の高い併用治療の確立が期待される。

The introduction of bortezomib and IMiDs has improved outcomes of patients with multiple myeloma (MM). Moreover, second-generation IMiDs (pomalidomide) have recently been approved in Japan. Because of incurability of this disease, newer drugs with different mechanism of action to prolong the survival and achieve cure is urgently needed. Some of novel agents seem promising, such as monoclonal antibodies (elotuzumab, daratumumab), second-generation proteasome inhibitors (carfilzomib), deacetylase inhibitors (panobinostat) or the kinesin protein inhibitor (Arry-520). In MM-003 trial, there was a significant advantage for pomalidomide plus dexamethasone arm over high-dose dexamethasone in terms of ORR, PFS and OS in MM patients who had failed both lenalidomide and bortezomib. In addition, the ASPIRE trial has shown that carfilzomib in combination with lenalidomide plus dexamethasone had a survival advantage over lenalidomide plus dexamethasone for relapsed/refractory MM. These encouraging results indicate that the use of newer agents or the combinations may overcome double-refractory disease. Other agents such as kinase inhibitors or signaling pathways inhibitors are under investigation. The use of cocktails of different agents with different mechanisms of action in an earlier stage of the disease may help to obtain durable remissions or cure.

Keywords

multiple myeloma; novel agents; pomalidomide; carfilzomib

はじめに

1960年代から多発性骨髄腫（MM）の標準治療は、melphalan と corticosteroid の併用療法であった。しかし、この 10 年間に proteasome inhibitor (PI) の bortezomib (BTZ) や、immunomodulatory drugs (IMiDs) である thalidomide (Thal) や lenalidomide (LEN) といった新たな作用機序を有する新規薬剤が登場し、その治療パラダイムは劇的に変化した。この変化により骨髄腫患者の予後は明らかに改善している。しかしながら、この治療の進歩にも関わらず骨髄腫は未だに不治の疾患であり、特に BTZ と IMiDs に耐性を獲得した”Double-Refractory Myeloma”の生命予後は 9 ヶ月と極めて不良である (Fig. 1)¹⁾。そのため新たな薬剤や治療法の開発が急務である。一方で、開発中の多くの薬剤は、このような double-refractory 症例を対象とする機会が増えつつあることも事実であり、対象症例やバイオマーカーを考慮した開発戦略が重要となってくるものと思われる。Double-Refractory Myeloma を対象とした代表的な臨床第 2/3 相試験の概要を表 1 に示す²⁾。現在、MM は悪性腫瘍のなかでも新たな治療薬の開発研究が数多く行われている疾患の一つである。本稿では、本邦で今年承認された新規 IMiDs の pomalidomide をはじめ、近い将来に本邦でも承認が期待される骨髄腫治療薬とそれらの臨床試験を中心に紹介する。

1. 新規 PIs

近年の骨髄腫の治療成績の向上に重要な役割を担ってきた新規治療薬の一つが第一世代 PI の bortezomib である。一方で、bortezomib 不応例や不耐容例、耐性獲得例も認められ、新たな PI の開発に期待が寄せられている。経口治療薬の ixazomib や、epoxyketone に属する carfilzomib、oprozomib、salinosporamide である marizomib が新規 PI として臨床開発が進行している。

1) Carfilzomib (CFZ)

2012 年 7 月に米国で PI や IMiDs を含んだ 2 レジメン以上の治療歴があり、最後の治療に抵抗性となった再発難治性骨髄腫 (RRMM) に対する治療薬として承認された。単剤としての奏効率は、bortezomib ナイーブの患者で 52%、抵抗性を有する患者で 20%と報告されている³⁻⁵⁾。792 名の再発骨髄腫患者を対象とした CFZ+LEN+dexamethasone (DEX) 群と LEN+DEX (Ld) 群の有効性と安全性を比較する第 3 相試験 (ASPIRE Trial) の結果が報告された⁶⁾。CFZ は 12 サイクルまでは day 1,2,8,9,15,16 に、13~18 サイクルまでは day 1,2,15,16 に

投与され、LEN (25mg/d) が day 1-21 に、DEX (40mg/d) が day 1,8,15,22 に投与された。主要評価項目の PFS は、control 群 17.6 カ月に対して CFZ 群 26.3 カ月であり、9 カ月の有意な延長を認めた (HR=0.69, $P < .0001$, Fig.2A)。このため、OS の中間解析が行われた。観察中央期間は CFZ 群 32.3 カ月、control 群 31.5 カ月で、2年 OS が CFZ 群 73.3%、control 群 65%であった (HR=0.79, $P = .04$, Fig 2B)。ORR は、CFZ 群 87.1%に対して control 群 66.7% ($P < .001$) で、CR 以上/sCR 率は CFZ 群 31.8%/14.1%、control 群 9.3%/4.3%と CFZ 群でより深い奏効を認めた。一方、有害事象は、低K血症 (28% vs 13%)、咳嗽 (29% vs 17%)、上気道感染 (29% vs 19%)、下痢 (42% vs 34%)などとなっており、これらの有害事象による治療中止率は両群で 1%未満であった。Grade3 以上の有害事象は CFZ 群 84%、control 群 81%に認められ、CFZ 群において呼吸困難が 2.8%に、心不全が 3.8%に認められた。本試験の結果は、RRMM に対して用いられてきた新規薬剤の doublet レジメンに比べて triplet の高い有効性を示しており、今後の RRMM に対する治療戦略にインパクトを与えるものと思われる。なお、サブグループ解析では 65 歳以上の高齢者への benefit が明らかではなかったことに留意すべきである。

2) Ixazomib (MLN-9708)

bortezomib と同様に proteasome のキモトリプシンおよびカスパーゼ様活性を阻害する初めての経口 PI である。PI 前治療歴のある再発難治性骨髄腫を対象とした ixazomib 単剤での 2 つの第一相試験では、ORR 13~15%と報告されている^{7,8)}。DLT は悪心・嘔吐と皮疹であったが末梢神経障害は軽微であることが特徴である。また、新規に診断された未治療骨髄腫 (NDMM) 患者を対象とした melphalan+prednisone や Ld との本剤併用の第 1/2 相試験が行われ、ixazomib+Ld の併用試験の中間解析では、ORR 92%、VGPR 以上 55%、CR 23%、1年 PFS 93%と優れた成績が報告されている^{9,10)}。現在、RRMM を対象とした ixazomib+Ld vs. placebo+Ld の第 3 相試験 (TOURMALINE-MM1) が進行中であり結果が待たれる。また、2014 年の米国血液学会では NDMM を対象とした ixazomib+Ld による導入療法後に ixazomib 維持療法の有効性と安全性を検証する第 2 相試験の結果が報告された¹¹⁾。12 サイクルの導入療法後に until PD あるいは許容できない毒性の出現まで ixazomib が投与された。PR 以上の奏効割合は 90%で、維持療法による奏効の upgrade が 48%に認められた。一方、grade 4 の有害事象は認められず忍容性は良好であった¹¹⁾。

2. 新規 IMiDs

Thal の抗骨髄腫活性の発見以来¹²⁾、そのアナログとして LEN や pomalidomide (POM) が開発された。最近の研究から、IMiDs は E3 ubiquitin ligase complex を構成する cereblon に結合することによって作用することが明らかになった¹³⁾。Cereblon の発現と IMiDs の効果に関連があることも報告されている¹⁴⁾。IMiDs の詳細な作用機序は明らかではないが、殺細胞活性、免疫調節作用および血管新生阻害作用の 3 つの機序が考えられている。これまで本邦では Thal と LEN が RRMM に対して使用されてきたが、今年になり IMiDs の中で最も抗腫瘍活性の高い POM が RRMM に適応承認となった。

1) Pomalidomide (POM)

これまでの第 2 相試験で POM と少量 DEX との併用療法 (Pom/dex) が LEN 不応性や BTZ と LEN 両者に不応性の骨髄腫患者に有効であることが報告されてきた^{15,16)}。これらの試験では約 1/3 の患者が PR 以上の奏効を示し、PFS 中央期間は 3.3~7.7 カ月であった。最近、LEN および BTZ に抵抗性あるいは不耐容の RRMM 患者を対象に、Pom/dex と high-dose DEX (HiDEX) の有効性と安全性を比較する第 3 相試験 (MM-03 Trial) の結果が報告された¹⁷⁾。主要評価項目は PFS、副次的評価項目は OS, ORR, TTP, DOR, QOL, safety であった。455 名のうち 302 名が Pom/dex 群、153 名が HiDEX 群に振り分けられた。全例 LEN, BTZ, alkylator の治療歴を有しており、LEN および BTZ に抵抗性であった例は Pom/dex 群 75%, HiDEX 群 74% であった。主要評価項目の PFS は観察期間中央値 10 カ月の時点で Pom/dex 群 4 カ月、HiDEX 群 1.9 カ月であり、有意に Pom/dex 群で優れていた ($P < .001$, Fig. 3)。OS は、HiDEX 群の約半数が後に POM を投与されていたにも関わらず、Pom/dex 群 12.7 カ月、HiDEX 群 8.1 カ月と有意に良好であった (図 2)。ORR は、Pom/dex 群 31%, HiDEX 群 10% であった。前治療の反応別のサブグループ解析では、LEN 抵抗性でも LEN および BTZ 抵抗例でも同等の有効性が認められた。有害事象による治療中止率も両群で同等かつ低かった (9% vs 10%)。有害事象では、grade 3/4 の血液毒性として好中球減少が Pom/dex 群に多く認められた (48% vs 16%)。Pom/dex は BTZ や LEN での治療 failure 例に対して有効な治療レジメンであることが示され、本邦での第 1 相試験の結果と併せて本年承認された。また、他の新規薬剤との併用治療の開発も進められている。LEN 不応性の骨髄腫患者に対する POM, BTZ, DEX の 3 剤併用レジメンの第 1/2 相試験の結果が報告された¹⁸⁾。用量決

定後の第2相期では、POM 4mg/day を day 1-21、BTZ 1.3mg/m²およびDEX 40mg を day 1,8,15,22 に投与するスケジュールを1サイクルとして計8サイクル行い、その後、POM が until PD まで投与された。ORR は 85%で、VGPR/CR/sCR 割合はそれぞれ 26%/13%/6%と高い奏効が得られ、忍容性も良好であった。

3. Monoclonal Antibodies (MoAbs)

現在、MoAbs はいくつかの造血器腫瘍や固形腫瘍の標準治療に組み込まれているが、これまで多発性骨髄腫に対して承認された MoAbs はない。現在、骨髄腫細胞膜上に高発現する CS1、CD38、CD138、CD56、CD40 などに対する MoAbs が開発中であり、有望な試験結果が報告されている。MoAbs は、新たな作用機序を有する抗骨髄腫治療薬であり、今後、治療成績の向上に向けた治療法開発の展開が期待される。

1) Elotuzumab (ELO)

ELO は、細胞表面蛋白質 CD2 family と homology がある細胞表面糖蛋白質のシグナル伝達リンパ球活性化分子ファミリー7 (SLAMF7, CS1) を標的とするヒト化 IgG1MoAb である。CS1 は NK 細胞や CD8⁺T 細胞にも発現しているが、多発性骨髄腫細胞の約 95%に発現している¹⁹⁾。Elo の作用機序は、NK 細胞を介した ADCC と考えられる¹⁹⁾。Elo 単剤療法の第1相試験では、最大耐量に到達せず、20mg/kg であった²⁰⁾。この試験では奏効例は認められなかったが、BTZ と併用した第1相用量漸増試験あるいは Ld と併用した第1b/2相試験では、奏効率がそれぞれ 48%、84%であり高い奏効率が示された^{21,22)}。後者の試験の第2相期では、10mg/kg および 20mg/kg コホートの奏効率は全体で 83.6%であり、10mg/kg 群 91.7%、20mg/kg 群 75.7%であった。効果の発現は早く、奏効が認められるまでの期間の中央値は約 1 ヶ月であった。また、最良奏効が認められるまでの期間は 2.6 ヶ月であり、奏効期間の中央値は 29.2 ヶ月であった²³⁾。国内第1相臨床試験は、Ld 療法と併用し、標準的な 3+3 デザインで ELO の用量漸増を行った試験である。10mg/kg、20mg/kg の両コホートに DLT は認められず、20mg/kg までの用量では MTD に達しなかった。20mg/kg までの用量で良好な忍容性を示し、6名中5名が奏効を示しており、海外試験と同程度の結果と思われる。RRMM に対する ELO+Ld 療法と Ld 療法を比較する第3相試験が進行中であり、その結果が注目される (ELOQUENT-2)。現在、国内では未

治療の多発性骨髄腫 (NDMM) を対象とした ELO+Ld 療法と Ld 療法の有効性と安全性を検証する無作為化第 2 相試験が進行中である。

2) Daratumumab (DARA)

DARA は、MM の細胞表面に高発現している CD38 を標的とする抗ヒト CD38MoAb で²⁴⁾、ADCC 活性や CDC 活性、apoptosis 誘導作用に加えて抗体依存性細胞貪食作用 (ADCP) を有する^{25,26)}。2 レジメン以上の前治療を受けた RRMM を対象とした DARA 単剤の用量漸増試験では、4mg/kg 以上で投与された患者において奏効率が 42%であった^{27,28)}。前治療の中央値が 6 レジメンの患者を対象としているにもかかわらず高い有効性が認められた。RRMM を対象とした Ld との併用第 1/2 相試験では、良好な忍容性と高い有効性 (ORR 75%) が報告されている²⁹⁾。これらのデータを元に、米国 FDA は DARA を”breakthrough therapy”として位置づけた。今後、Double-refractory myeloma や既存の新規薬剤に不耐容の患者への単剤投与や、他の新規薬剤との併用療法の開発が期待される。

4. Deacetylase Inhibitors (DACi)

ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC)は、ヒストンアセチル転移酵素と協調してヒストン蛋白をはじめとして様々な蛋白のアセチル化を制御する。HDAC はこれらの修飾を通じて骨髄腫細胞における遺伝子発現、細胞周期の制御、DNA 複製や修復、シャペロン機能を通じた蛋白のたたみ込みなど、多くの主要なプロセスに関与している^{30,31)}。DACi は骨髄腫細胞において p21^{waf1}発現による細胞周期の停止や IL-6 受容体発現の減少、Rb 蛋白の脱リン酸化、Bax 発現の増加によるアポトーシスなどを誘導する^{32,33)}。特に DACi は BTZ のような薬剤に対する感受性を亢進させることから PI との併用療法が強く期待されると同時に PI 耐性の克服が期待されている³⁴⁾。前臨床研究での DACi への高い期待にも関わらず、RRMM に対する単剤での臨床効果は限定的であった。この結果と DACi による PI の感受性亢進の理論的根拠により併用効果の検証が行われてきた。これまでに vorinostat と panobinostat の開発が進められてきた。RRMM に対して BTZ への vorinostat の上乗せ効果を検証した第 3 相試験 (VANTAGE 088) では、奏効率は有意に高く PFS の延長効果が示されたが僅かであり、その臨床的意義は明らかではなかった³⁵⁾。一方、BTZ 不応性の患者を対象とした解析では DACi の併用により耐性克服が示唆されており、特定の対象に効果があるも

のと期待される^{36,37)}。

1) Panobinostat (LBH589)

panobinostat (PANO) は米国において本年2月に BTZ と IMiD を含む2レジメン以上による治療を受けた骨髄腫患者に対し、BTZ と DEX との併用で承認された。この承認は、後述する PANORAMA-1 trial に登録され、BTZ と IMiD で治療を受けた193名のサブグループ解析の結果に基づいている。PANORAMA-1 trial は、768名のRRMMを対象にBTZ と DEX に PANO を加えた3剤併用群と、BTZ と DEX に placebo を加えた群の有効性と安全性を比較する多施設共同二重盲検無作為化比較試験である³⁸⁾。387例がPANO群、381例がcontrol群に割り付けられた。主要評価項目のPFSは、PANO群11.9ヵ月、control群8.1ヵ月とPANO群で有意な延長を認めた (HR=0.63, 95% CI 0.52-0.76, $P < .0001$)。ORRは両群間で有意差を認めなかったが (60.7% vs 54.6%, $P = .09$)、CRあるいはnear CR割合はPANO群27.6%、control群15.7%とPANO群で有意に良好であった ($P = .00006$)。重篤な有害事象はPANO群の60%、control群の42%に報告された。grade 3/4の有害事象として血小板減少がPANO群67%、control群31%に、下痢が26% vs 8%に、疲労感が24% vs 12%に認められた。また、心関連有害事象としてT波の変化やST低下がPANO群64%、control群42%に認められた。現時点でのOS延長へのインパクトは明らかではないため長期のフォローが必要である。特に下痢や不整脈・心虚血イベントには注意を要する。適応承認の根拠となったBTZ と IMiD の治療歴を有する193名のサブグループ解析でのPFSは、PANO群10.6ヵ月に対してcontrol群5.8ヵ月であった。

2) Rocilinostat (ACY-1215)

Rocilinostat は HDAC6 の特異的な阻害薬として開発された。上述した DACi は特異性が低いために消化器毒性などが強いと考えられ、毒性の軽減が期待できる。Rocilinostat の単剤投与では奏効は得られないものの忍容性は良好であった。現在 BTZ や LEN との併用での臨床試験が進行中である³⁹⁾。

5. Cell Cycle and Mitotic Regulators

Filanesib (Arry-520) は細胞分裂期に重要な役割を担う kinesin spindle protein の阻害薬で、mitotic arrest と survival signal の分解を介して apoptosis を誘導する。RRMM に対する単剤投与の試験では奏効率が16%であった⁴⁰⁾。

また、6レジメン以上の前治療歴を有する患者を対象とした DEX との併用試験では 22%の奏効が認められた⁴¹⁾。現在、BTZ+DEX、CFZ との併用試験が進行中である。

6. Signal Transduction Pathway Inhibitors and kinase inhibitors

骨髄腫細胞では他の腫瘍細胞と同様にシグナル伝達経路の異常な活性化が認められ、これらの経路の阻害薬の開発が期待されている。PI3K/AKT/mTOR 経路は骨髄腫の病態に最も重要な経路の一つであり、AKT 阻害薬や mTOR 阻害薬の開発が BTZ などとの併用で進められている⁴²⁻⁴⁴⁾。RAS/RAF/MEK/ERK 経路の阻害薬として、Farnesyl-transferase 阻害薬⁴⁵⁾や MEK 阻害薬⁴⁶⁾、p38/c-Jun N-terminal kinase activator⁴⁷⁾などが開発中である。単剤での効果はほとんど認められない中、MEK 阻害薬の selumetinib は、5 レジメン以上の前治療を受けた患者を対象とした第 2 相試験で奏効率 8%であり、今後の開発が期待される⁴⁸⁾。また、全ゲノム解析から MM の 4%に BRAF の機能獲得型変異が認められている⁵⁵⁾。RRMM の治療中に BRAF の V600E 変異を認めた症例に BRAF 阻害薬である vemurafenib が有効であった例が報告されている⁴⁹⁾。最近、Bruton's tyrosine kinase 阻害薬の ibrutinib 単独あるいは DEX 併用の第 2 相用量漸増試験が行われ、ibrutinib 840 mg/day と DEX 40mg/week の併用において MR 以上の clinical benefit rate が 25%に、4 サイクル以上持続する SD が 25%に認められた⁵⁰⁾。今後、併用治療での開発研究が進むものと期待される。

おわりに

最近注目されている新規治療薬について pivotal な臨床試験データを中心にレビューした。低腫瘍量で理論上 intraclonal heterogeneity の少ない病初期から異なる作用機序を有する薬剤を組み合わせる使用することにより、より長期の寛解あるいは治癒を達成できる可能性がある。本年、本邦では lenalidomide に引き続き 3 剤目の IMiDs として、また、本邦における 4 剤目の新規薬剤として pomalidomide が承認されたばかりである。今後、骨髄腫の治癒率向上を目指して従来薬剤とは異なる作用機序を有する新規薬剤の早期承認と効果的な併用治療の確立を期待してやまない。

引用文献

- 1) Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia* 2012;26:149-157.
- 2) Lee HC, Shah JJ, Orlowski RZ. Novel approaches to treatment of double-refractory multiple myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013. e302.
- 3) Vij R, Wang M, Kaufman JL, et al. An open-label, single-arm, phase 2 (PX-171-004) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naïve patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2012;119(24):5661-5670.
- 4) Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(14):2817-2825.
- 5) Vij R, Siegel DS, Jagannath S, et al. An open-label, single-arm, phase 2 study of single-agent carfilzomib in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma who have been previously treated with bortezomib. *Br J Haematol*. 2012;158(6):739-748.
- 6) Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372:142-152.
- 7) Kumar S, Bensinger W, Zimmerman TM, et al. Weekly MLN9708, an investigational oral proteasome inhibitor (PI), in relapsed/refractory multiple myeloma (MM): results from a phase 1 study after full enrollment. *ASCO Meet Abst* 2013;31(15_suppl):8512.
- 8) Lonial S, Baz RC, Wang M, et al. Phase 1 study of twice-weekly dosing of the investigational oral proteasome inhibitor MLN9708 in patients (pts) with relapsed and/or refractory multiple myeloma (MM). *ASCO Meet Abst* 2012;30(15_suppl):8017.
- 9) San Miguel JF, Hajek R, Spicka I, et al. Oral MLN9708, an investigational proteasome inhibitor, in combination with melphalan and prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma: a phase 1 study.

Haematologica 2012;97:abstract 293.

10) Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, et al. A phase 1/2 study of weekly MLN9708, an investigational proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma (MM). ASH Ann Meet Abstr 2012;120:332.

11) Kumar S, Berdeja JG, Niesvizky R, et al. Long-term ixazomib maintenance is tolerable and improves depth of response following ixazomib-lenalidomide-dexamethasone induction in patients (pts) with previously untreated multiple myeloma (MM): phase 2 study results. ASH Ann Meet Abstr 2014:82.

12) Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 1999;341:1565-1571.

13) Ito T, Ando H, Suzuki T, et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. Science. 2010;327:1345-1350.

14) Zhu YX, Braggio E, Shi CX, et al. Cereblon expression is required for the antimyeloma activity of lenalidomide and pomalidomide. Blood. 2011;118:4771-4779.

15) Lacy MQ, Allred JB, Gertz MA, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease. Blood. 2011;118:2970-2975.

16) Leleu X, Attal M, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myelome 2009-02. Blood. 2013;121:1968-1975.

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

18) Lacy MQ, LaPlant BR, Laumann KM, et al. Pomalidomide, bortezomib and dexamethasone (PVD) for patients with relapsed lenalidomide refractory multiple myeloma (MM). ASH Ann Meet Abstr 2014:304.

19) 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):2775-2784.

20) 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):552-559.

21) Jakubowiak AJ, Benson DM, Bensinger W, et al. Phase 1 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):1960-1965.

22) Lonial S, Vij R, Harousseau JL, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1953-1959.

23) Lonial S, Jagannath S, Moreau P, et al. Phase (Ph) I/II study of elotuzumab (Elo) plus lenalidomide/dexamethasone (Len/Dex) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Updated Ph II results and Ph I/II long-term safety. *J Clin Oncol.* 2013;31:(suppl; abstr 8542).

24) De Weers M, Tai YT, van der Veer MS, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol.* 2011;186(3):1840-1848.

25) Jansen JH, Boross P, Overdijk MB, et al. Daratumumab, a human CD38 antibody induces apoptosis of myeloma tumor cells via Fc receptor-mediated crosslinking. *ASH Ann Meet Abstr* 2012;120(21):2974.

26) Overdijk MB, Verploegen S, Marijn B, et al. Phagocytosis is a mechanism of action for daratumumab. *ASH Ann Meet Abstr* 2012;120(21):4054.

27) Plesner T, Lokhorst HM, Gimsing P, et al. Daratumumab, a CD38 monoclonal antibody in patients with multiple myeloma – data from a dose-escalation phase I/II study. *ASH Ann Meet Abstr* 2012;120:73.

28) Lokhorst HM, Plesner T, Gimsing P, et al. Phase I/II dose-escalation study of daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *ASCO Meet Abstr* 2013;31(15_suppl):8512.

29) Plesner T, Arkenau HT, Lokhorst HM, et al. Safety and efficacy of daratumumab with lenalidomide and dexamethasone in relapsed or relapsed,

- refractory multiple myeloma. 2014 ASH Annual Meeting. Abstract 84.
- 30) Hideshima T, Richardson PG, Anderson KC. Mechanism of action of proteasome inhibitors and deacetylase inhibitors and the biological basis of synergy in multiple myeloma. *Mol Cancer Ther.* 2011;10:2034-2042.
- 31) Mahindra A, Laubach J, Raje N, et al. Latest advances and current challenges in the treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9:135-143.
- 32) Lavelle D, Chen YH, Hankewych M, DeSimone J. Histone deacetylase inhibitors increase p21(WAF1) and induce apoptosis of human myeloma cell lines independent of decreased IL-6 receptor expression. *Am J Hematol.* 2001;68:170-178.
- 33) Mitsiades N, Mitsiades CS, Richardson PG, et al. Molecular sequelae of histone deacetylase inhibition in human malignant B cells. *Blood.* 2003;101:4055-4062.
- 34) Mitsiades CS, Mitsiades NS, McMullan CJ, et al. Transcriptional signature of histone deacetylase inhibition in multiple myeloma: biological and clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:540-545.
- 35) Dimopoulos MA, Siegel DS, Lonial S, et al. Vorinostat or placebo in combination with bortezomib in patients with multiple myeloma (VANTAGE 088): a multicentre, randomized, double-blind study. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1129-1140.
- 36) Siegel DS, Dimopoulos MA, Yoon SS, et al. Vantage 095: Vorinostat in combination with bortezomib in salvage multiple myeloma patients: final study results of a global phase 2b trial. *Blood.* 2011;118:abstr 480.
- 37) Richardson PG, Schlossman RL, Alsina M, et al. PANORAMA-MA2: panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory myeloma. *Blood.* 2013;122:2331-2337.
- 38) San Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. 2014;15(11):1195-1206.
- 39) Raje N, Hari PN, Vogl DT, et al. Rocilinostat (ACY-1215), a selective

HDAC6 inhibitor, alone and in combination with bortezomib in multiple myeloma: preliminary results from the first-in-humans phase I/II study. *ASH Ann Meet Abstr* 2012;120:4061.

40) Shah JJ, Zonder J, Cohen A, et al. ARRY-520 shows durable responses in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in a phase 1 dose-escalation study. *ASH Ann Meet Abstr* 2011;118:1860.

41) Shah JJ, Zonder J, Cohen A, et al. The novel KSP inhibitor ARRY-520 is active both with and without low-dose dexamethasone in patients with multiple myeloma refractory to bortezomib and lenalidomide: results from a phase 2 study. *ASH Ann Meet Abstr* 2012;120:449.

42) Richardson PG, Wolf J, Jakubowiak A, et al. Perfosine plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma previously treated with bortezomib: results of a multicenter phase I/II trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:4243-4249.

43) Ghobrial IM, Weller E, Vij R, et al. Weekly bortezomib in combination with temsirolimus in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, phase 1/2, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2011;12:263-272.

44) Yee AJ, Mahindra AK, Richardson PG, et al. Biomarker correlation with outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma on a phase 1 study of everolimus in combination with lenalidomide. *ASH Ann Meet Abstr* 2011;118:3966.

45) Alsina M, Fonseca R, Wilson EF, et al. Farnesyltransferase inhibitor tipifanib is well tolerated, induces stabilization of disease, and inhibits farnesylation and oncogenic/tumor survival pathways in patients with advanced multiple myeloma. *Blood.* 2004;193:3271-3277.

46) Holkova B, Badros AZ, Geller R, et al. A phase II study of the MEK1/2 inhibitor AZD6244 (selumetinib, ARRY-142866) in relapsed or refractory multiple myeloma. *ASH Ann Meet Abstr* 2011;118:2931.

47) Mateos MV, Cibeira MT, Richardson PG, et al. Phase II clinical and pharmacokinetic study of plitidepsin 3-hour infusion every two weeks alone or with dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 2010;16:3260-3269.

- 48) Chapman MA, Lawrence MS, Keats JJ, et al. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. *Nature*. 2011;471:467-472.
- 49) Lehnert N, Andrulis M, Capper D, et al. BRAF V600E mutations in multiple myeloma: clinical and therapeutic implications. *ASH Ann Meet Abstr* 2012;120:4040.
- 50) Vij R, Huff CA, Bensinger WI, et al. Ibrutinib, single agent or in combination with dexamethasone, in patients with relapsed or relapsed/refractory multiple myeloma (MM): preliminary phase 2 results. *ASH Ann Meet Abstr* 2014:31.

Figure legends

Fig. 1

Kaplan-Meier curves for event-free survival and overall survival in patients with “Double-Refractory Myeloma”¹⁾.

EFS, event-free survival; OS, overall survival.

Fig. 2

Progression-free survival (A) and interim overall survival (B) for all randomly assigned patients of ASPIRE trial.

PFS, progression-free survival; OS, overall survival; KRd, carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone; Rd, lenalidomide + dexamethasone

Fig. 3

Progression-free and overall survival for all randomly assigned patients of MM-003 trial.

PFS, progression-free survival; OS, overall survival; Pom, pomalidomide; LoDex, low-dose dexamethasone

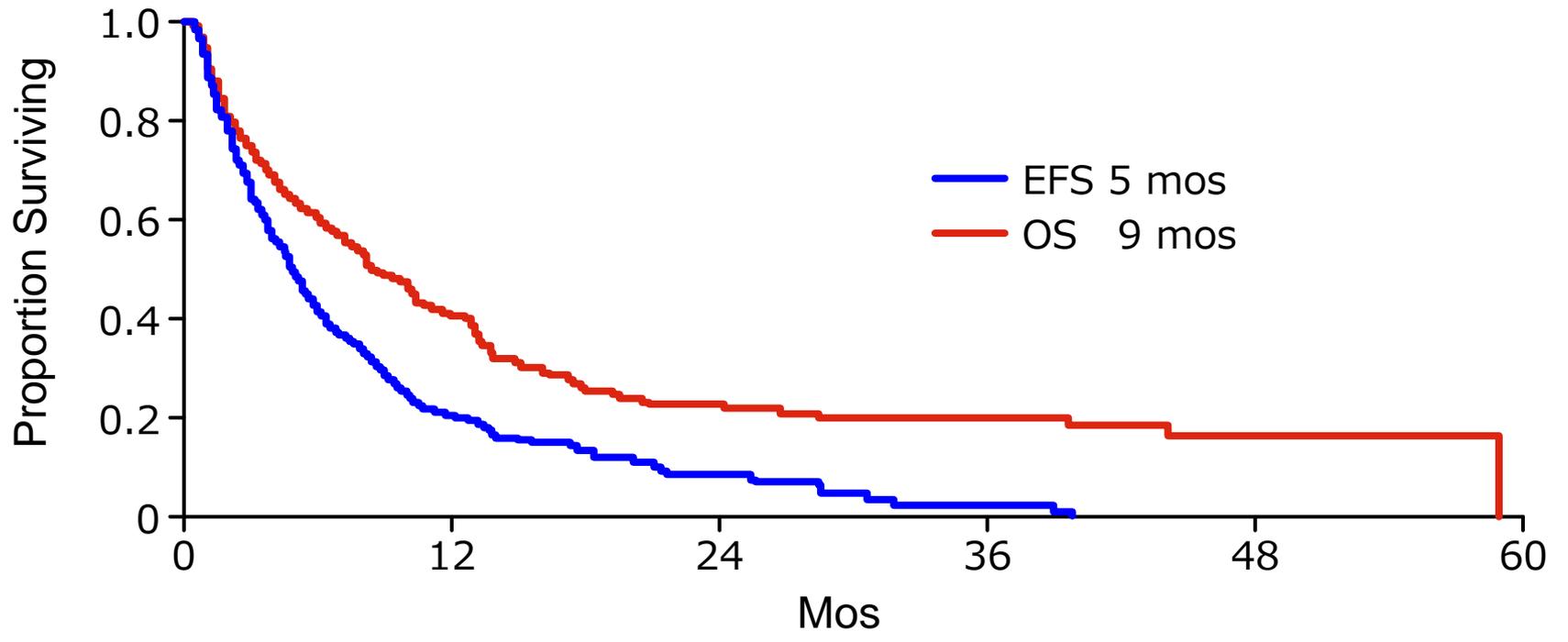


Fig. 1

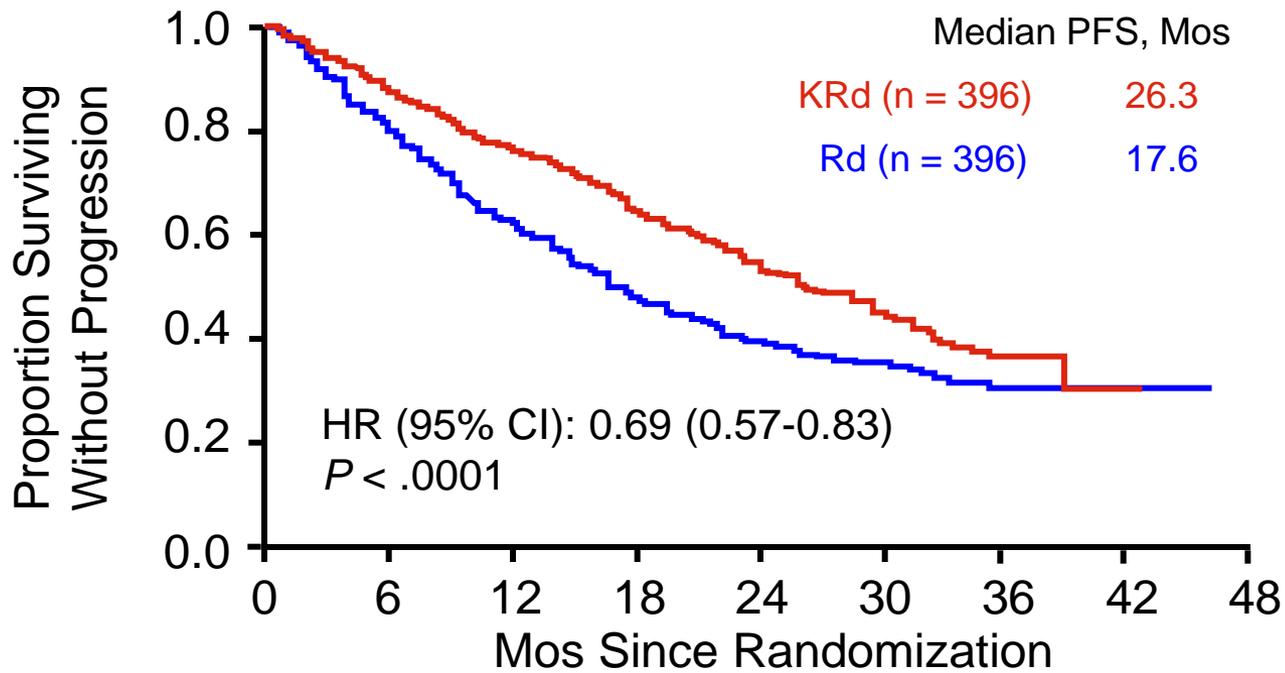


Fig. 2A

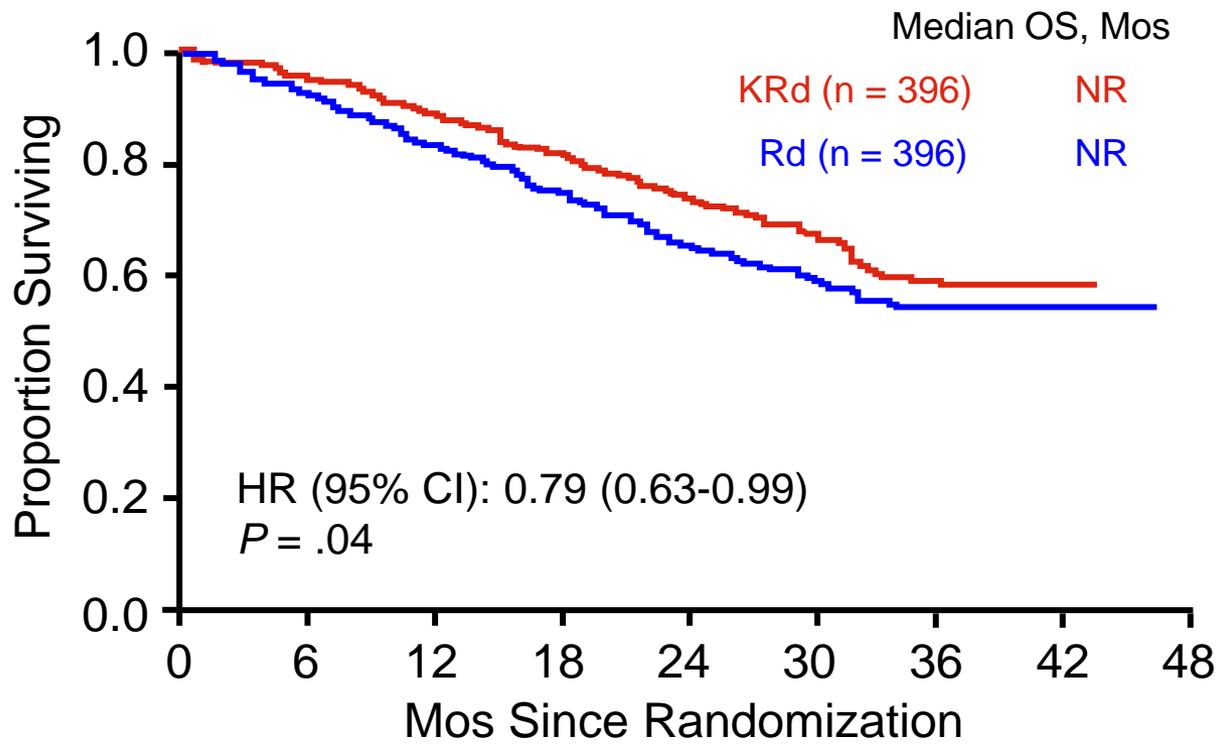


Fig. 2B

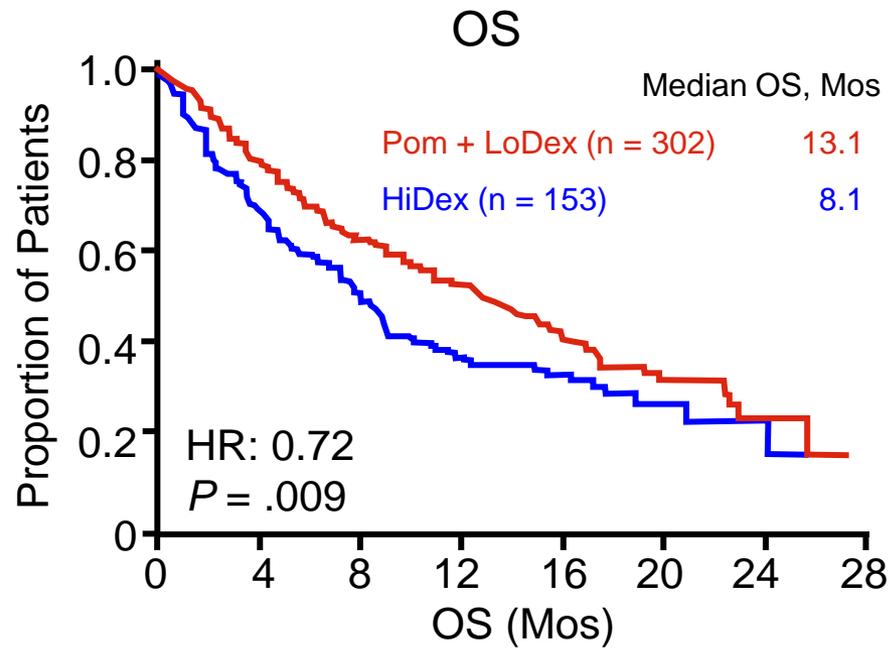
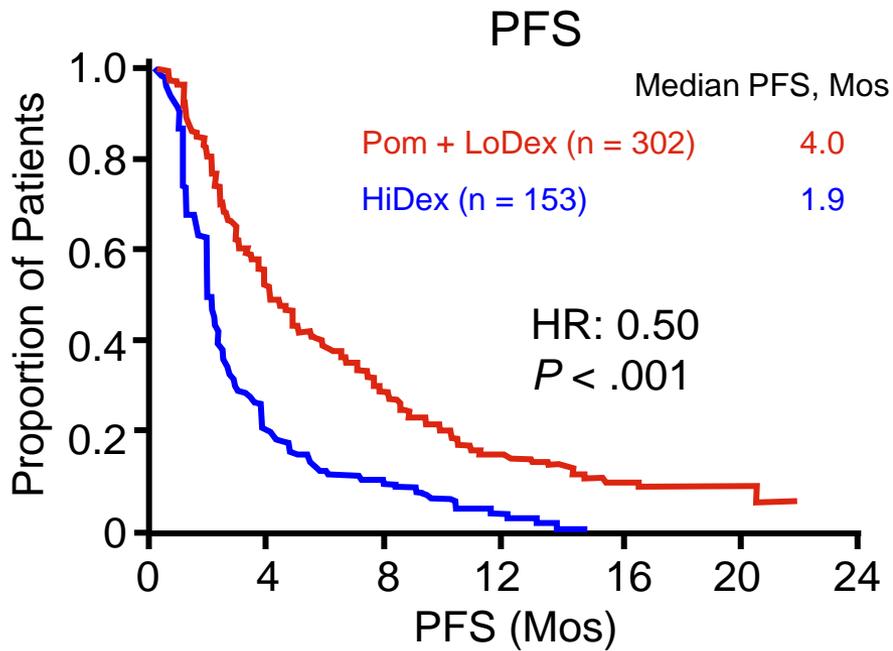


Fig. 3

Table 1 Phase II/III Trials with Novel Agents Active in Double-Refractory Myeloma²⁾

Study	Phase	Drug/Dosing Regimen	N (DR N)	ORR (DR ORR)
Siegel et al	II	Carfilzomib 20/27 mg/m ² D1-D2, 8-9, 15-16 (28-D cycle)	257 (169)	24% (15%)
Leleu et al	II	Arm A: Pomalidomide 4 mg D1-D21, Dex 40 mg/wk Arm B: Pomalidomide 4 mg D1-D28, Dex 40 mg/wk (28-D cycle)	84 (64)	Arm A: 35% (31%) Arm B: 34% (31%)
Lacy et al	II	Cohort 3: Pom 2 mg D1-D28, Dex 40 mg/wk Cohort 4: Pom 4 mg D1-D28, Dex 40 mg/wk (28-D cycle)	70 (70)	Cohort 3: 26% (26%) Cohort 4: 29% (29%)
Vij et al	II	Pom 4 mg D1-D21, Dex 40 mg/wk (28-D cycle)	113 (69)	30% (28%)
San Miguel et al	III	Arm A: Pom 4 mg D1-D21, Dex 40 mg/wk Arm B: Dex 40 mg D1-D4, D9-D12, D17-D20 (28-D cycle) (Dex 20 mg >75yrs)	455 (329)	Arm A: 32% (N/A) Arm B: 11% (N/A)
Palumbo et al	II	Pom 2.5 mg D1-D28, CPM 50 mg QOD, PSL 50 mg QOD (28-D cycle)	55 (16)	51% (50%)
Siegel et al	II	Vorinostat 400 mg D1-D14, Bortezomib 1.3 mg/m ² D1, D4, D8, D11 (21-D cycle)	143 (N/A)	17% (N/A)
Alsina et al	II	Panobinostat 20 mg TIW, Bortezomib 1.3 mg/m ² D1, D4, D8, D11, Dex 20 mg D1-D2, D4-D5, D8-D9, D11-D12 (21-D cycle)	55 (N/A)	31% (N/A)
Shah et al	II	ARRY-520 1.5 mg/m ² D1-D2, Dex 40 mg/wk, G-CSF D3-D7 (14-D cycle)	18 (18)	22% (22%)

DR, double-refractory; ORR, overall response rate; Pom, pomalidomide; Dex, Dexamethasone; CPM, cyclophosphamide; PSL, prednisone