

DIAGNOSTIKA A LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU

• **Elotuzumab lze bezpečně podávat pacientům s mnohočetným myelomem a renálním selháním bez nutnosti redukovat dávku (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**

8. 8. 6 LITERATURA

- 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 Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16:129-138.
- Dimopoulos MA, Lonial S, White D, et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *Br J Haematol* 2017;178:896-905.
- Hsi ED, Steinle R, Balasa B, et al. CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2018;14:2775-2784.
- Jakubowiak A, Offidani M, Pégourie B, et al. Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM. *Blood* 2016;127:2833-2840.
- Jelinek T and Hajek R. Monoclonal antibodies – a new era in the treatment of multiple myeloma. *Blood Reviews* 2016;30:101-110.
- Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:621-631.
- Lonial S, Kaufman J, Reece D, et al. Update on elotuzumab, a novel anti-SLAMF7 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Biol Ther* 2016;16:1291-1301.
- 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;30:1953-1959.
- Richardson PG, Jagannath S, Moreau P, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: final phase 2 results from the randomised, open-label, phase 1b-2 dose-escalation study. *Lancet. Haematol* 2015;2:e516-e527.
- 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* 2018;112:1329-1337.
- 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;120:552-559.

8. 9 PANOBINOSTAT

Panobinostat je zatím jediný inhibitor deacetylázy schválený pro klinickou praxi. Narušená regulace aktivity histonových deacetyláz (enzymů štěpících acetylovou skupinu od histonových i nehistonových proteinů, HDAC) je typickým znakem malignit včetně mnohočetného myelomu. Inhibitory deacetyláz (DACi) působí zástavu buněčného cyklu v G1/S fázi, diferenciaci

a smrt buňky, snižují angiogenezi a modulují imunitní odpověď [Hájek, 2014]. Preklinické studie v případě myelomu ukázaly, že panobinostat v monoterapii má omezenou účinnost, vykazuje však synergický efekt s bortezomibem.

Panobinostat („Farydak“) byl schválen FDA a EMA v roce 2015 v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a/nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří dostávali nejméně dva předchozí režimy včetně bortezomibu a imunomodulačního léku. V České ani Slovenské republice nemá doposud stanovenou úhradu.

8. 9. 1 Klinické studie u mnohočetného myelomu

8. 9. 1. 1 Panobinostat u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

Z etických důvodů nebyly provedeny klinické studie s monoterapií panobinostatu a s kombinací s glukokortikoidy.

Kombinované režimy: Ve studii fáze IIb s eskalací dávky byla použita kombinace panobinostat, bortezomib a dexametazon. Celková léčebná odpověď (ORR) byla 73 % v rozšířené části studie a 53 % ve skupině nemocných, kteří byli léčeni maximální tolerovanou dávkou [San Miguel, 2013]. Ke schválení pro klinickou praxi vedly výsledky registrační studie „PANORAMA 1“. Tato randomizovaná, dvojité slepá klinická studie fáze 3 srovnávala efekt kombinace panobinostatu, bortezomibu a dexametazonu proti placebo, bortezomibu a dexametazonu. Počet léčebných odpovědí (zde definovaných jako kompletní a téměř kompletní remise – nCR) byl ve skupině s panobinostatem významně vyšší (28 % vs. 16 %; $p = 0,006$), podobně došlo k statisticky významnému prodloužení doby do progresu (PFS) o 4 měsíce ve skupině s panobinostatem (12,0 vs. 8,1, $p < 0,001$). Častější byly nežádoucí účinky stupně 3-4 ve skupině s panobinostatem – trombocytopenie (67 %), lymfopenie (53 %), průjem (26 %) a slabost [San Miguel, 2014]. Nejprínosnější byly výsledky nemocných s ≥ 2 předchozími léčebnými liniemi (obsahující bortezomib a IMiD) s klinicky významným rozdílem PFS mezi rameny studie (12,5 vs. 4,7 měsíce) [Richardson, 2016].

Kombinace panobinostatu s thalidomidem by mohla vytvořit režim s limitovanou GIT toxicitou, která je často limitující při použití panobinostatu v klinické praxi. Nicméně přidání panobinostatu k režimu MPT (melfalan, thalidomid, prednison) bylo provázeno významnou limitující hematologickou toxicitou [Offidani, 2017]. Běží optimalizační klinická studie hodnotící různé dávkování a režim s kombinací panobinostatu, bortezomibu a dexametazonu. Za zajímavé lze označit výstupy klinické studie fáze II u nemocných

s RRMM léčených kombinací panobinostat, lenalidomid a dexametazon. Celková léčebná odpověď byla 42 % a PFS dosáhlo 7,1 měsíce. U nemocných refrakterních na lenalidomid byla léčebná odpověď 50 % (11/22; včetně 1 kompletní remise) a PFS dosáhlo 6,5 měsíců [Chari, 2017].

8. 9. 1. 2 Panobinostat u nově diagnostikovaných pacientů s MM (NDMM)

Doposud nebyly publikovány práce *in extenso* u NDMM.

8. 9. 2 Jiná závažná pozorování

Limitující toxicitou v reálné praxi je GIT toxicita.

8. 9. 3 Vedlejší účinky a tolerance panobinostatu

Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3–4 jsou průjem, únava, nevolnost, periferní neuropatie, trombocytopenie, neutropenie a lymfopenie. Nejvýznamnější nežádoucí účinky, které vedly k přerušování léčby, byly průjem, periferní neuropatie, slabost, únava, trombocytopenie a pneumonie. Kardiotoxicita byla zaznamenána u 10–20 % pacientů a zahrnovala častější výskyt fibrilace síní, tachykardií, palpitací a sinusové tachykardie, vzácněji se vyskytlo prodloužení QTc intervalu, v rameni s panobinostatem však nepřesáhlo 500 ms. Zcela klíčová jsou aktivní profylaktická opatření proti GIT toxicitě.

8. 9. 4 Dávkování panobinostatu a délka léčby

Doporučená zahajovací dávka panobinostatu je 20 mg, podávaná perorálně jednou denně ve dnech 1, 3, 5, 8, 10 a 12 během 21denního cyklu. Pacienti by měli být nejdříve léčeni osmi cykly. Doporučuje se, aby pacienti profitující z léčby pokračovali v léčbě dalšími osmi cykly. Celkové trvání léčby je tedy až 16 cyklů (48 týdnů). V současnosti běží optimalizační klinické studie s různými modifikacemi použití panobinostatu.

8. 9. 5 Doporučení pro léčbu panobinostatem

• **Panobinostat je v kombinaci s bortezumibem a dexametazonem indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a/nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří dostávali nejméně dvě předchozí linie léčby včetně bortezumibu a imuno-modulačního léku (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).**

• **Doporučená zahajovací dávka panobinostatu je 20 mg, podávaná perorálně jednou denně ve dnech 1, 3, 5, 8, 10 a 12 během 21denního cyklu. Pacienti by měli být nejdříve léčeni osmi cykly. Doporučuje se,**

aby pacienti profitující z léčby pokračovali v léčbě dalšími osmi cykly. Celkové trvání léčby je tedy až 16 cyklů (48 týdnů).

• **Úprava zahajovací dávky u nemocných s lehkou až těžkou poruchou funkcí ledvin není nutná (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**

• **U pacientů s lehkou poruchou jaterních funkcí by se měla léčba zahajovat sníženou dávkou panobinostatu, a to 15 mg během prvního cyklu léčby. Na základě snášenlivosti pacienta může být zvažováno zvýšení dávky z 15 mg na 20 mg. Pacienti se středně těžkou poruchou jaterních funkcí by měli zahájit léčbu panobinostatem během prvního cyklu léčby sníženou dávkou 10 mg. Při pacientově snášenlivosti je možné zvažovat zvýšení dávky z 10 mg na 15 mg. Panobinostat nemá být podáván pacientům s těžkou poruchou funkce jater z důvodu nedostatku zkušeností a bezpečnostních údajů u této populace (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**

8. 9. 6 LITERATURA

- Hajek R, Siegel D, Orłowski RZ, et al. The role of histone deacetylase inhibitors in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2014;55:11–18.
- Chari A, Cho HJ, Dhadwal A, et al. A phase 2 study of panobinostat with lenalidomide and weekly dexamethasone in myeloma. *Blood Adv* 2017, 21;1(19):1575–1583.
- Offidani M, Corvatta L, Liberati AM, et al. Updated results of a phase 2 study of panobinostat combined with melphalan, thalidomide and prednisone (MPT) in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2017;11:1–3.
- San-Miguel JF, Richardson PG, Gunther A, et al. Phase Ib study of panobinostat and bortezomib in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2013;31:3696–3703.
- 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. *Lancet Oncol* 2014;15:1195–1206.
- Richardson PG, Hungria VTM, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood* 2016;127:713–721.

8. 10 BENDAMUSTIN

Bendamustin je alkylační cytostatikum, které bylo prvně syntetizováno již v roce 1963 v Institutu Mikrobiologie a Experimentální léčby v Jeně, tehdejší Německé demokratické republice [Ozegowski, 1971]. Na