proLékaře.cz | 6.9.2025

• 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

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Jelinek T and Hajek R. Monoclonal antibodies – a new era in the treatment of multiple myeloma. Blood Reviews 2016;30:101–110.
6. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2015;373:621–631.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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, dvojitě slepá klinická studie fáze 3 srovnávala efekt kombinace panobinostatu, bortezomibu a dexametazonu proti placebu, 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 progrese (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 %), průjmy (26 %) a slabost [San Miguel, 2014]. Nejpřínosnější 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

Inzerce ▶

proLékaře.cz | 6.9.2025

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 přerušení 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 bortezomibem a dexametazonem indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a/nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří dostávali nejméně dvě předchozí linie léčby včetně bortezomibu a imunomodulačního 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

1. Hajek R, Siegel D, Orlowski RZ, et al. The role of histone deacetylase inhibitors in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Leuk Lymphoma 2014;55:11–18.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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

Inzerce ◀