

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 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 VT, 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

DIAGNOSTIKA A LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU

rozdíl od jiných zástupců alkylačních cytostatik obsahuje molekula bendamustinu též purinový kruh, a blíží se tak i účinku antimetabolitů (respektive purinových analog). Mechanismus účinku bendamustinu nebyl dosud plně vysvětlen, přesto je znám kromě působení cytotoxického (rozsáhlé a trvající poškození DNA) též jeho vliv na štěpení dvouvláknové DNA nezávisle na buněčném cyklu, aktivace signální dráhy pro poškození DNA, spuštění p53 závislé i p53 nezávislé apoptózy a stresové odpovědi, a také inhibice kontrolních bodů s indukci mitotické katastrofy [Leoni, 2008, 2011; Tajeja, 2011]. Významná je skutečnost, že bendamustin nemá zkříženou rezistenci s ostatními cytostatiky díky odlišnému mechanismu účinku.

V České republice byl bendamustin („Levact“) registrován od roku 2011 v primoléčbě mnohočetného myelomu u nemocných nevhodných k autologní transplantaci kmenových buněk, kteří v době diagnózy trpí neuropatií vylučující použití thalidomidu nebo bortezomibu. V roce 2017 byla tato indikace v České republice zrušena a jeho použití v primoléčbě a relapsu onemocnění je možné na základě žádosti příslušné zdravotní pojišťovně. Ve Slovenské republice je tato indikace stále platná a jakékoliv jiné použití je možné jen na výjimku po schválení ministerstva zdravotnictví a pojišťovny. Od roku 2016 je v ČR k dispozici několik generických přípravků bendamustinu.

8. 10. 1 Klinické studie u mnohočetného myelomu

8. 10. 1. 1 Bendamustin u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MM (RRMM)

Bendamustin, jako alkylační látka, je vhodný výhradně do kombinovaných režimů. V monoterapii nemá v reálné praxi využití.

Kombinované režimy: Dosud proběhla a probíhá celá řada klinických hodnocení posuzujících přínos kombinovaných režimů s bendamustinem. Jejich výčet je nad rámec této publikace. Zmíněny jsou režimy, které doporučujeme použít u nemocných v ČR. Výhodnější je kombinace s léky bez významnější hematologické toxicity (např. bortezomib), neboť sám bendamustin ji má významnou a u pokročilého RRMM je již hematopoetická rezerva velmi nízká. Jde o účinné kombinace, které mohou být v reálné praxi odzkoušené až po standardních léčebných postupech. Průlomem pro klinické použití bendamustinu u mnohočetného myelomu byly klinické studie fáze I/II a II, které prokázaly účinnost u nemocných s relabujícím onemocněním [Bremer, 2002; Knop, 2005]. Bendamustin byl testován též v kombinovaných režimech s bortezomibem [Fenk, 2007; Pönisch, 2013; Berenson, 2013; Offidani, 2013; Ludwig, 2014; Rodon, 2015; Tessenow, 2017], thalidomidem [Pönisch, 2008;

Grey-Davies, 2012; Yong, 2013; Lau, 2015; Schey, 2015] či lenalidomidem [Beck, 2017; Lentsch, 2012; Kumar, 2015; Pozi, 2017; Ziske, 2017] s potvrzením účinnosti těchto režimů s dosažením ORR mezi 33–80 % a PFS 6,1–19 měsíců. Současné postavení bendamustinu v éře nových léků s biologickým mechanismem účinku je zřejmě právě u nemocných v pozdních fázích MM, refrakterních na léčbu ostatními dostupnými preparáty. I v těchto fázích je bendamustin dobře tolerován a má prokázanou účinnost s dosažením PFS mezi 2–10 měsíci [Yalniz, 2017; Kim, 2016; Stöhr, 2015; Gentilini, 2016]. V současnosti probíhají další studie hodnotící účinnost bendamustinu u RRMM v kombinačních režimech (bortezomib, karfilzomib, lenalidomid, pomalidomid).

8. 10. 1. 2 Bendamustin u pacientů s nově diagnostikovaným MM (NDMM)

U NDMM je použití minimální, neboť jde, v případě kontraindikace některého ze standardního režimu (např. důvodu přítomné vstupní polyneuropatie), použít zpravidla lenalidomid jako lék druhé volby.

Monoterapie: Z etických důvodů nejsou k dispozici klinické studie hodnotící efekt bendamustinu v monoterapii u NDMM.

8. 10. 1. 2. 1 Bendamustin pro pacienty nevhodné k autologní transplantaci

V jediné randomizované studii fáze III u nemocných s NDMM nevhodných k provedení autologní transplantace léčených kombinací bendamustinu a prednisonu byl zjištěn vyšší počet léčebných odpovědí (ORR 75 vs. 70 %; CR 32 % vs. 13 %) ve srovnání s režimem melfalan a prednison. Rovněž délka remise a doba do selhání léčby (DOR 18 vs. 12 měsíců, $p < 0,02$; interval TTF 14 vs. 10 měsíců, $p < 0,02$) byly signifikantně delší ve skupině nemocných léčených bendamustinem [Pönisch, 2006]. U nemocných vhodných k provedení autologní transplantace byla ve studii fáze II použita kombinační léčba bendamustinu s bortezomibem a dexametazonem s případnou podporou ASCT po 6 cyklech léčby nebo dalším pokračováním do celkem 9 cyklů léčby. Celkové léčebné odpovědi dosáhlo 84 % nemocných (24 % \geq CR u netransplantovaných a 54 % \geq CR u transplantovaných nemocných) [Mateos, 2015]. Podobné výsledky byly dosaženy v další studii s bortezomibem a dexametazonem [Berdeja, 2017; Zwickl, 2016]. Ve studii fáze II byl testován bendamustin (200 mg/m²) společně s melfalanem (140 mg/m²) u NDMM jako přípravný režim před druhou (tandemovou) autologní transplantací křevetvorných buněk. Režim byl velmi efektivní, došlo k navýšení ORR z 81 % s CR \geq 47 % po první transplantaci na 91 % s CR \geq 63 %, přičemž přípravný režim s bende-

mustinem zaznamenal signifikantně nižší výskyt nežádoucích účinků ve srovnání s melfalanem 200 mg/m² použitým při první transplantaci [Martino, 2016].

8. 10. 2 Vedlejší účinky a tolerance bendamustinu

Toxicita režimů s bendamustinem pozorovaná ve studiích byla mírná a převážně hematologická. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří neutropenie, trombocytopenie, anémie, z nehematologických toxicit pak infekční komplikace, nauzea, zvracení, průjem či zácpa, alopecie, ztráta chuti k jídlu, kašel, bolest hlavy, hmotnostní úbytek, únava, slabost, vyrážka, arytmie, zvýšení jaterních testů, experimentálně pak byly zjištěny fetální malformace. Bendamustin je všeobecně velmi dobře tolerován. I u významně předlécených nemocných byla hematologická toxicita akceptovatelná. Jeho podání neprovází riziko vzniku neuropatie, významnou výhodou je možnost léčby neredukovanými dávkami i u nemocných s renální insuficiencí.

V kombinovaných režimech bylo spektrum nežádoucích účinků podobné, převažovala hematologická toxicita, většina nehematologických nežádoucích účinků souvisela spíše s ostatními léky než s bendamustinem.

8. 10. 3 Dávkování bendamustinu a délka léčby

Bendamustin je určen pro nitrožilní podávání. Maximální účinná dávka není stanovena a je pravděpodobně velmi individuální. Doporučená dávkovací schémata ve studiích fáze I–III používala bendamustin v dávce 60–150 mg/m² po dobu 1–5 dnů v 28denních cyklech. Většina recentních studií používá dávku 60 mg/m² nebo 75 mg/m² po dobu 2 dnů každé 4 týdny. U nemocných se středně těžkou poruchou funkce jater (hodnoty sérového bilirubinu 20–50 μmol/l) se doporučuje snížení dávky o 30 %. U nemocných s glomerulární filtrací > 10 ml/min není úprava dávky nutná, naopak bendamustin lze s výhodou podat v plné dávce i u nemocných s renálním selháním. Optimální délka léčby bendamustinem dosud nebyla stanovena.

8. 10. 4 Doporučení pro léčbu bendamustinem

• **Bendamustin je možné využít u nemocných nevhodných k autologní transplantaci s MM v primoléčbě při kontraindikaci thalidomidu či bortezomibu v případě přítomné neuropatie (stupeň doporučení C, úroveň důkazu IV).**

• **Jak v první linii, tak i v následných liniích je bendamustin indikován v kombinovaných režimech místo alkeranu a cyklofosfamidu u nemocných s renální insuficiencí. U nemocných s clearance kreatininu > 10 ml/min není úprava dávky nutná (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**

• **U nemocných bez renální insuficience může být bendamustin indikován v kombinovaných režimech v případě rezistence na konvenční alkylační látky – melfalan, cyklofosfamid (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**

• **U nemocných se středně těžkou poruchou funkce jater (hodnoty sérového bilirubinu v rozmezí 20–50 μmol/l) je možné bendamustin bezpečně podávat s 30 % redukcí dávky (stupeň doporučení B, úroveň důkazu IIa).**

• **Optimální dávka bendamustinu není stanovena. Podle SPC je doporučeno dávkování v rozmezí 120–150 mg/m² tělesného povrchu v den 1 a 2 každé 4 týdny. Dávkování 60 mg/m² případně 75 mg/m² v den 1 a 2 je doporučenou variantou v kombinovaných režimech na základě zkušeností z klinických studií (stupeň doporučení B, úroveň důkazu Ia).**

8. 10. 5 LITERATURA

1. Beck J, Schwarzer A, Gläser D, et al. Lenalidomide in combination with bendamustine and prednisolone in relapsed/refractory multiple myeloma: results of a phase 2 clinical trial (OSHO-#077). *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143:2545–2553.
2. Berdeja JG, Bauer T, Arrowsmith E, et al. Phase II study of bendamustine, bortezomib and dexamethasone (BBD) in the first-line treatment of patients with multiple myeloma who are not candidates for high dose chemotherapy. *Br J Haematol* 2017;177:254–262.
3. Berenson JR, Yellin O, Bessudo A, et al. Phase I/II trial assessing bendamustine plus bortezomib combination therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Brit J Haematol* 2013;160:321–330.
4. Bremer K. High rates of long-lasting remissions after 5-day bendamustine chemotherapy cycles in pre-treated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128:603–609.
5. Fenk R, Michael M, Zohren F, et al. Escalation therapy with bortezomib, dexamethasone and bendamustine for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2007;48:2345–2351.
6. Gentilini F, Brunetti G, Finsinger P, et al. Bendamustine and dexamethasone are an effective salvage regimen for patients with advanced multiple myeloma in a home care unit program. *Leuk Lymphoma* 2016;57:1716–1718.
7. Grey-Davies E, Bosworth JL, Boyd KD, et al. Bendamustine, thalidomide and dexamethasone is an effective salvage regimen for advanced stage multiple myeloma. *Br J Haematol* 2012;156:552–555.
8. Kim SJ, Bang SM, Choi YS, et al. Bendamustine in heavily pre-treated multiple myeloma patients: Results of a retrospective analysis from the Korean multiple myeloma working party. *Blood Res* 2016;51:193–199.
9. Knop S, Straka Ch, Haen M, et al. The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy. *Haematologica* 2005;90:1287–1288.

DIAGNOSTIKA A LÉČBA MNOHOČETNÉHO MYELOMU

10. Kumar SK, Krishnan A, LaPlant B, et al. Bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone (BRD) is highly effective with durable responses in relapsed multiple myeloma. *Am J Hematol* 2015;90:1106–1110.
11. Lau IJ, Smith D, Aitchison R, et al. Bendamustine in combination with thalidomide and dexamethasone is a viable salvage option in myeloma relapsed and/or refractory to bortezomib and lenalidomide. *Ann Hematol* 2015;94:643–649.
12. Lentsch S, O' Sullivan A, Kennedy RC, et al. Combination of bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone (BLD) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma is feasible and highly effective: results of phase 1/2 open-label, dose escalation study. *Blood* 2012;119:4608–4613.
13. Leoni LM, Bailey B, Reifert J, et al. Bendamustine displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. *Clin Cancer Res* 2008;14:309–317.
14. Leoni LM, Hartley JA. Mechanism of action: the unique pattern of bendamustine-induced cytotoxicity. *Semin Hematol* 2011;48:12–23.
15. Ludwig H, Kasparu H, Leitgeb C, et al. Bendamustine-bortezomib-dexamethasone is an active and well tolerated regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2014;123:985–991.
16. Martino M, Tripepi G, Messina G, et al. A phase II, single-arm, prospective study of bendamustine plus melphalan conditioning for second autologous stem cell transplantation in de novo multiple myeloma patients through a tandem transplant strategy. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:1197–1203.
17. Mateos MV, Oriol A, Rosinol L, et al. Bendamustine, bortezomib and prednisone for the treatment of patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of a prospective phase 2 Spanish/PETHEMA trial. *Haematologica* 2015;100:1096–1102.
18. Offidani M, Corvatta L, Maracci L, et al. Efficacy and tolerability of bendamustine, bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed-refractory multiple myeloma: a phase II study. *Blood Cancer J* 2013;3:e162.
19. Ozegowski W, Krebs D. IMET 3393, (-[1-methyl-5-bis(2-chloroethyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-butyric acid hydrochloride, a new cytostatic agent from among the series of benzimidazole mustard compounds. *Zbl Pharm* 1971;11:1013–1019.
20. Pozzi S, Gentile M, Sacchi S, et al. Bendamustine, low-dose dexamethasone, and lenalidomide (BdL) for the treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma confirms very promising results in a phase I/II study. *Leuk Lymphoma* 2017;58:552–559.
21. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K, et al. Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone: a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132:205–212.
22. Pönisch W, Rozanski M, Goldschmidt H, et al. Combined bendamustine, prednisolone and thalidomide for refractory or relapsed multiple myeloma after autologous stem-cell transplantation or conventional chemotherapy: results of a phase I clinical trial. *Br J Haematol* 2008;143:191–200.
23. Pönisch W, Bourgeois M, Moll B, et al. Combined bendamustine, prednisone and bortezomib (BPV) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139:499–508.
24. Rodon P, Hulin C, Pegourie B, et al. Phase II study of bendamustine, bortezomib and dexamethasone as second-line treatment for elderly patients with multiple myeloma: the Intergroupe Francophone du Myelome 2009-01 trial. *Haematologica* 2015 Feb;100(2):e56–59.
25. Schey S, Brown SR, Tillotson AL, et al. Bendamustine, thalidomide and dexamethasone combination therapy for relapsed/refractory myeloma patients: results of the MUKone randomized dose selection trial. *Brit J Haematol* 2015;170:336–348.
26. Stöhr E, Schmeel FC, Schmeel LC, et al. Bendamustine in heavily pre-treated patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141:2205–2212.
27. Tägeja N. Bendamustine: Safety and efficacy in the management of indolent Non-Hodgkins lymphoma. *Clin Med Insights Oncol* 2011;5:145–156.
28. Tessenow H, Holzvogt M, Holzvogt B, et al. Successful treatment of patients with newly diagnosed/untreated light chain multiple myeloma with a combination of bendamustine, prednisone and bortezomib (BPV). *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143:2049–2058.
29. Yalnız FF, Akkoç N, Salihoğlu A, et al. Clinical outcomes related to the use of bendamustine therapy for multiple myeloma patients relapsed/refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors. *Turk J Haematol* 2017;34:233–238.
30. Yong KL, Williams CD, Davies FE, et al. Identifying an optimally effective but tolerable dose of bendamustine in combination with thalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2013;122:286.
31. Ziske C, Knauf W, Cathomas R, et al. Bendamustine, lenalidomide and dexamethasone (BRd) has high activity as 2(nd)-line therapy for relapsed and refractory multiple myeloma - a phase II trial. *Br J Haematol* 2017;176:770–782.
32. Zwickl H, Zwickl-Traxler E, Pecherstorfer M. A single-center retrospective analysis of first-line therapy of multiple myeloma with bendamustine-bortezomib-dexamethasone. *Leuk Lymphoma* 2016;57:2065–2070.

8. 11 ALKYLACNÍ A JINÁ CYTOSTATIKA, GLUKOKORTIKOIDY

8. 11. 1 Melfalan s prednisonem

Pokud se melfalan podává perorálně v dávce 6–8 mg/m² či 1–1,5 mg/kg s prednisonem v dávce 40–60 mg/den či 1–2 mg/kg/den po 4–7 dní ve 4–6týdenních intervalech, nelze očekávat v primoléčbě dosažení partiální remise u více než 50 % nemocných. Počet kompletních remisí bude minimální (< 3 %) [Alexanian, 1969; Mellstedt, 1977]. Celková dávka na jeden cyklus je rozdělena do 4–7 dnů a dále upravovaná podle hematologické tolerance. Léčebná odpověď (pokles koncentrace