proLékaře.cz | 5.11.2026

9. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. N Engl J Med 2015;373:1207–1219.
10. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2016;387:1551–1560.
11. Malavasi F, Funaro A, Roggero S, et al. Human CD38: a glycoprotein in search of a function. Immunol Today 1994;15:95–97.
12. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. N Engl J Med 2017;378:518–528.
13. Mateos MV, Estell J, Barreto W, et al. Efficacy of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory myeloma based on prior lines of therapy: updated analysis of Castor. Blood 2016;128:1150–1150.
14. Moreau P, Oriol A, Kaufman JL, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) based on prior treatment history, renal function, and cytogenetic risk: subgroup analyses of Pollux. Blood 2017;130:1883.
15. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016;375:754–766.
16. Plesner T, Arkenau HT, Gimsing P, et al. Phase 1/2 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. Blood 2016;128:1821–1828.
17. Plesner T, Arkenau HT, Gay FM, et al. Daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed/refractory multiple myeloma (GEN503): final results of an open-label, phase 1/2 study. Blood 2017;130:1828.
18. Spencer A, Hungria VTM, Mateos MV, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in relapsed or Refractory multiple myeloma (RRMM): updated efficacy and safety analysis of Castor. Blood 2017;130:3145–3145.
19. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. Blood 2016;128: 37–44.
20. Weisel KC, Miguel JS, Cook G, et al. Efficacy of daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone (DRd) or bortezomib plus dexamethasone (DVd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) based on cytogenetic risk status. J Clin Oncol 2017;35:8006.

8. 8. ELOTUZUMAB

Elotuzumab je humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka cílená proti membránovému glykoproteinu CS1 („*SLAMF7, CD2 subset-1 nebo CD319*“). Tento povrchový antigen je vysoce exprimován na fyziologických i patologických plazmocytech, nižší exprese je pozorována na NK buňkách a části CD8+ T-lymfocytů. Jen minimálně nebo vůbec je tento antigen přítomen na ostatních buňkách imunitního systému, krvetvorných kmenových buňkách a buňkách jiných tkání [Hsi, 2008; Tai, 2008]. Funkce tohoto glykoproteinu na povrchu plazmocytů zůstává nejasná. Mechanismus účinku elotuzumabu spočívá dominantně v protilátkou zprostředkované buněčné cytotoxicitě (*„ADCC: antibody-dependent cellular cytotoxicity“*) [Jelínek, 2016].

Elotuzumab („*Empliciti; Bristol-Myers Squibb*“) v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem byl v lednu 2016 doporučen v rámci zkrácené procedury Evropskou lékovou agenturou (EMA) k léčbě pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali minimálně 1 linii léčby. Na podkladě tohoto doporučení byl elotuzumab autorizován k výše zmíněné léčbě v rámci Evropské Unie Evropskou komisí v květnu 2016. K lednu 2018 nebyla v České ani Slovenské republice úhrada elotuzumabu doposud stanovena.

8. 8. 1 Klinické studie u mnohočetného myelomu (MM)

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

Při podání elotuzumabu (Elo) v monoterapii nebyla pozorována žádná objektivní odpověď u 35 RRMM pacientů (medián 4 předchozích linií) [Zonder, 2012]. Elotuzumab v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem (Len/Dex) byl nejdříve zkoumán ve studii fáze 1 u 29 pacientů s RRMM (medián 3 předchozích linií). Celkové léčebné odpovědi dosáhlo 82 % (23/28), z toho VGPR 29 % (8/28) a CR 4 % (1/28) léčených pacientů [Lonial, 2012]. Následně do studie fáze 2 bylo zařazeno 73 RRMM pacientů po 1-3 předchozích liniích léčby neobsahujících lenalidomid, z nichž 84 % (61/73) dosáhlo ORR a 42 % (31/73) VGPR [Richardson, 2015]. Do randomizované studie fáze 3 („*ELOQUENT-2*“) srovnávající režim Elo/Len/Dex a Len/Dex bylo zařazeno celkem 646 RRMM pacientů (medián 2 předchozích linií léčby, 6 % pacientů již bylo vystaveno lenalidomidu). Medián PFS byl 19,4 měsíce v kohortě s Elo/Len/Dex vs. 14,9 měsíce v kohortě s Len/Dex (HR 0,70; $p < 0,001$). ORR byla 79 %/ ≥ CR 11 % vs. 66 %/ ≥ CR 11 % ($p < 0,001$ pro ORR). Přidání elotuzumabu k režimu Len/Dex znamenalo 30% redukci rizika progrese onemocnění či smrti ve srovnání s Len/Dex samotným (HR 0,7) [Lonial, 2015].

Randomizovaná studie fáze 2 srovnávající přidání elotuzumabu ke kombinaci bortezomib a dexametazon proběhla u 152 RRMM nemocných. Primárním cílem byl medián PFS, který byl prodloužen v rameni s elotuzumabem (9,7 měsíce vs. 6,9 měsíce, HR: 0,72, $p = 0,09$). Nicméně tyto výsledky nelze považovat za klinicky významné, respektive obhajitelné pro použití v reálné praxi [Jakubowiak, 2016]. Výstupy

proLékaře.cz | 5.11.2026

Tab. 8. 8. 1 Výsledky publikovaných klinických hodnocení s elotuzumabem

Klinické studie	Fáze/Počet pacientů	Počet předchozích linií (medián)	ORR/≥CR	PFS (medián)	OS (medián)
Elotuzumab [Zonder et al., 2012]	I/35	4	0 %/0 %	NA	NA
Elo/Len/Dex [Lonial et al., 2012]	I/28	3	82 %/4 %	NA	NA
Elo/Len/Dex vs. Len/Dex [Lonial et al., 2015]	II/646 (R)	2 (1–3)^{R}	79 %/4 % vs. 66 %/7 %	19,4 m vs. 14,9 m	NA vs. NA
Elo/Len/Dex [Richardson et al., 2015]	II/73	2	84 %/14 %	28,6 m	NA
Elo/Bort/Dex vs Bort/Dex [Jakubowiak et al., 2016]	II/152 (R)	2 (1–3)^{R}	66 %/4 % vs. 63 %/4 %	9,7 m vs. 6,9 m	NA vs. NA

ORR – celková léčebná odpověď; PFS – doba bez progrese; OS – celkové přežití; CR – kompletní remise; Elo – elotuzumab; Len – lenalidomid; Dex – dexametazon; Bort – bortezomib; R – randomizovaná studie; m – měsíc; NA – není k dispozici; ^{R} – rozptyl

z klíčových klinických studií jsou uvedeny v tabulce 8. 8. 1

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

Studie fáze III srovnávající lenalidomid plus dexametazon vs. elotuzumab plus lenalidomid a dexametazon již proběhla (NCT01335399), nicméně její výsledky nejsou k 1. 1. 2018 známy.

8. 8. 2 Jiná závažná pozorování

Na základě farmakokinetických studií bylo prokázáno, že elotuzumab lze bezpečně podávat i u pacientů s mnohočetným myelomem a renálním selháním bez nutnosti redukovat dávku [Berdeja, 2016].

Přidání elotuzumabu k režimu Len/Dex vedlo k prodloužení mediánu PFS i u pacientů s vysokým cytogenetickým rizikem – s delecí (17p) nebo translokací t(4;14) ve studii „*ELOQUENT-2*“ [Dimopoulos, 2017].

8. 8. 3 Vedlejší účinky a tolerance elotuzumabu

Podání elotuzumabu napříč publikovanými klinickými studiemi bylo velmi bezpečné s minimální přidanou toxicitou v rámci kombinovaných režimů se standardně užívanými léky, jako jsou inhibitory proteasomu či immunomodulační látky. Nejčastějším nežádoucím efektem podání elotuzumabu byly reakce spojené s infuzí („*IRRs*“), jejichž výskyt klesl po zavedení rutinní premedikace (dexametazon, antihistaminika, paracetamol) na přibližně 10 %. Ve většině případů se objevují jen v průběhu první infuze, jsou mírného stupně 1 nebo 2 a téměř nikdy neznamenají ukončení podávané léčby. Ze známých studií obecně nejčastější nežádoucí reakce zahrnují infekce, průjem a slabost. Ve studii „*ELOQUENT-2*“ v rameni s elotuzumabem mělo 34 % pacientů neutropenii stupně 3 nebo 4 ve srovnání se 44 % v kontrolním rameni, naopak v rameni s elotuzumabem lymfopenie stupně 3 nebo 4 byla pozorována u 77 % pacientů, zatímco v kontrolním rameni pouze u 49 % pacientů, tento efekt se však klinicky nijak neprojevil [Lonial, 2015; Richardson, 2015; Lonial, 2012; Jakubowiak, 2016; Lonial, 2016].

8. 8. 4 Dávkování elotuzumabu a délka léčby

Elotuzumab se podává intravenózně v dávce 10 mg/kg. V 1.–2. cyklu se podává 1x týdně (den 1, 8, 15, 22). Od 3. cyklu a dále se elotuzumab podává 1x za 2 týdny (den 1, 15) až do progrese onemocnění nebo neakceptovatelné toxicity.

8. 8. 5 Doporučení pro léčbu elotuzumabem

• Elotuzumab v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem je indikován u pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali 1–3 předchozí léčebné linie (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

• Elotuzumab se podává intravenózně v dávce 10 mg/kg: v 1. a 2. cyklu – 1x týdně (den 1, 8, 15, 22), od 3. cyklu - dále 1x za 2 týdny (den 1, 15) až do progrese onemocnění nebo neakceptovatelné toxicity.

• Před zahájením infuze je doporučeno aplikovat premedikaci v podobě kortikoidů, antihistaminik a paracetamolu 30–60 minut v rámci prevence rozvoje IRRs. Doporučená rychlost infuze elotuzumabu je 5 ml/min (stupeň doporučení A, úroveň důkazu Ib).

Inzerce ▸

proLékaře.cz | 5.11.2026

• 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]. Nejpříznivější 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 | 5.11.2026

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