



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»**  
**MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”**

**Διευθυντής και Επιστημονικός Υπεύθυνος**  
**Ευάγγελος Τέρπος, Αν. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

**Τίτλος ΜΔΕ: Τα φάρμακα Vorinostat και Panobinostat για το μυέλωμα**  
*Vorinostat and Panobonostat for myeloma*

Όνομα: Μακαρώνα Μαρίνα

Αρ. μητρώου 20170030

Επάγγελμα/ή Ιδιότητα Βιολόγος

Επιβλέπων καθηγητής ΜΔΕ:

Ευστάθιος Καστρίτης, Αν.Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

**ΑΘΗΝΑ 2019**



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»**  
**MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”**

**Διευθυντής και Επιστημονικός Υπεύθυνος**  
**Ευάγγελος Τέρπος, Αν. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

**Τίτλος ΜΔΕ: Τα φάρμακα Vorinostat και Panobinostat για το μυέλωμα**  
*Vorinostat and Panobonostat for myeloma*

Όνομα: Μακαρώνα Μαρίνα

Αρ. μητρώου: 20170030

Επάγγελμα/ή Ιδιότητα: Βιολόγος

**Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής**

Επιβλέπων : Ευστάθιος Καστρίτης, Αν.Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Ζαγουρή Φλώρα, , Αν.Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Γαβριατοπούλου Μαρία, Επ.Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

**ΑΘΗΝΑ 2019**

## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

A. ΠΡΟΛΟΓΟΣ	σελ. 4
B. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	σελ. 5
Γ.1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1.1 Τι είναι ο καρκίνος	σελ.6
1.2 Πολλαπλούν μυέλωμα	σελ.6
1.3 Θεραπείες για το πολλαπλούν μυέλωμα	σελ.8
Γ.2. ΜΕΡΟΣ I	
2.1 Αποακετυλάσες των ιστονών( Histone deacetylases-HDACs)	σελ.10
2.2 Τι είναι το Vorinostat	σελ.10
2.3 Προκλινικές μελέτες για τη χρήση του Vorinostat σε συνδυασμό με το bortezomib στο πολλαπλούν μυέλωμα	σελ.11
2.4 Μελέτες φάσης I για το Vorinostat στο πολλαπλούν μυέλωμα	σελ.11
2.5 Μελέτες φάσης II για το Vorinostat στο πολλαπλούν μυέλωμα	σελ.14
2.6 Μελέτες φάσης III για το Vorinostat στο πολλαπλούν μυέλωμα	σελ.15
Γ.3. ΜΕΡΟΣ II	
3.1 Τι είναι το Panobinostat	σελ.17
3.2 Προκλινικές μελέτες για τη χρήση του Panobinostat για το πολλαπλούν μυέλωμα	σελ.17
3.3 Μελέτες φάσης I για το Panobinostat στο πολλαπλούν μυέλωμα	σελ.18
3.4 Μελέτες φάσης II για το Panobinostat στο πολλαπλούν μυέλωμα	σελ.20
3.5 Μελέτες φάσης III για το Panobinostat στο πολλαπλούν μυέλωμα	σελ.22
4. Γενικά συμπεράσματα	σελ.26
Δ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	σελ.27

## **A. ΠΡΟΛΟΓΟΣ**

Στη ζωή μας τα πράγματα δεν έρχονται πάντα όπως εμείς θα θέλαμε. Έτσι πολλά που θα θέλαμε να κάνουμε πιο μικροί βρίσκουν κάποια στιγμή το δρόμο τους και γίνονται πραγματικότητα. Αυτό το μεταπτυχιακό αποτελεί ένα τέτοιο παράδειγμα για μένα. Θα ήθελα λοιπόν να ευχαριστήσω πολύ τον αδερφό μου, Ευάγγελο Μακαρώνα, που από τη στιγμή που έδινα πανελλήνιες ακόμα, ήταν αυτός που πάντα πίστευε σε μένα και στο τι μπορώ να κάνω και ήταν πάντα δίπλα μου σε ότι δύσκολο έχουμε αντιμετωπίσει στη ζωή μας πάντα με το χαμόγελο και το αστείο δίνοντάς μου πάντα δύναμη και κουράγιο. Τον πατέρα μου, Παναγιώτη Μακαρώνα, που ήταν αυτός που από μικρά μας έλεγε να διαβάζουμε γιατί η γνώση μας ανοίγει δρόμους που ούτε εμείς γνωρίζουμε και έχει μεγάλο μερίδιο ευθύνης σε αυτό που είμαι σήμερα σαν άνθρωπος. Στην μητέρα μου, Ελένη Μακαρώνα, που ακόμα και δεν είναι κοντά μου τα τελευταία χρόνια της χρωστάω τόσα πολλά για όσα μου έδωσε όσο ζούσε, την αγάπη, την ηρεμία, την αισιοδοξία που εξέπεμπε σαν άνθρωπός. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τις θείες και τους θείους μου, Κωνσταντίνα Μακαρώνα, Μαγδαληνή Μακαρώνα, Ιωάννης Παπαθεοφάνους και Βασίλειος Τσίπης που πάντα ήταν δίπλα μου σε ότι έκανα και ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια ήταν κοντά μου σαν γονείς περισσότερο παρά σαν απλοί συγγενείς. Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Ευστάθιο Καστρίτη, Αναπληρωτή Καθηγητή Θεραπευτικής Παθολογίας/Ογκολογίας της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών που ήταν υπεύθυνος καθηγητής για αυτήν τη διπλωματική και είχε την ευγενή καλοσύνη να μου προτείνει το θέμα καθώς και για τη βοήθεια που μου έδωσε όποτε αυτή ζητήθηκε.

## **Β. ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Το πολλαπλούν μυέλωμα, μία πλασματοκυτταρική δυσκρασία, είναι μία κακοήθεια του μυελού των οστών. Οι ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία έχουν ένα μέσο χρόνο επιβίωσης 4 ετών μιας και αυτές οι μέθοδοι δεν οδηγούν σε ίαση. Τα τελευταία χρόνια νέα πιο αποτελεσματικά φάρμακα έχουν βγει για αυτό τον σκοπό. Το Vorinostat και το Panobinostat είναι δύο από τα φάρμακα που δοκιμάστηκαν για αυτό τον λόγο. Το πρώτο ήδη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των δερματικών λεμφωμάτων από T κύτταρα και δοκιμάστηκε και για το πολλαπλούν μυέλωμα αλλά δεν έλαβε έγκριση για το τελευταίο καθώς είχε σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Το Panobinostat με τη σειρά του μέσω της κλινικής μελέτης PANORAMA 1 έλαβε έγκριση για την ομάδα των ασθενών με υποτροπιάζον ή υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα, που έχουν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες συμπεριλαμβανομένου του Bortezomib και κάποιου ανοσοτροποποιητικού φαρμάκου, σε συνδυασμό με το Bortezomib και τη δεξαμεθαζόνη. Στη διπλωματική αυτή θα εξεταστεί η ανάπτυξη των φαρμάκων από τα προκλινικά στάδια μέχρι τις μελέτες φάσης 3 και την έγκριση τους από τις ρυθμιστικές αρχές.

Multiple myeloma (MM), a plasma cell dyscrasia, is a malignancy of the bone marrow. MM patients treated with conventional chemotherapy have an average overall survival (OS) of 4 years as these therapies are not curative. In recent years, new and more effective drugs have become available for the treatment of MM. Vorinostat and Panobinostat are two of the drugs that were tested for this reason. The first one has been approved for the treatment of cutaneous manifestations in patients with cutaneous T cell lymphoma and was used in the treatment of multiple myeloma but failed to get approval for it as it had serious adverse events. On the other hand, Panobinostat was approved based on results from the phase III PANORAMA 1 trial in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma, who have received at least 2 prior regimens including bortezomib and an IMiD; in combination with bortezomib and dexamethasone. In this study we will analyze the development of the drugs from the preclinical stages to the clinical trials phase III and their approval from the regulatory authorities.

## **Γ.1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **1.1 Τι είναι ο καρκίνος**

Ο καρκίνος αποτελεί από τα σοβαρότερα προβλήματα υγείας που ταλαιπωρούν τον κόσμο κυρίως στις αναπτυγμένες χώρες. Αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου μετά τα καρδιακά νοσήματα παγκοσμίως. Κατά κύριο λόγο προσβάλλει μεγάλες ηλικίες, υπάρχουν όμως και μορφές καρκίνου που προσβάλλουν κυρίως παιδιά. Υπάρχουν πάνω από 100 διαφορετικά γνωστά είδη καρκίνου που επηρεάζουν τους ανθρώπους.

Ο όρος «καρκίνος» δεν μπορεί να αποδοθεί σε μία και μόνο ασθένεια αλλά σε μία ομάδα ασθενειών που βασικό τους χαρακτηριστικό είναι ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός των κυττάρων ενός οργάνου. Τα κύτταρα μέσα στο σώμα μας κάτω από φυσιολογικές συνθήκες αυξάνονται, διαιρούνται και πεθαίνουν με έναν αυστηρά ελεγχόμενο τρόπο. Όταν αυτό δεν γίνεται, συνεχίζουν να διαιρούνται ανεξέλεγκτα με αποτέλεσμα τη δημιουργία μιας μάζας κυττάρων που ονομάζεται όγκος. Οι όγκοι μπορεί να είναι καλοήθεις ή κακοήθεις.

Οι καλοήθεις όγκοι δεν είναι καρκινικοί και δεν κάνουν μεταστάσεις σε άλλα όργανα μέσα στο σώμα. Σε αντίθεση με τους κακοήθεις όγκους που τα κύτταρα εμφανίζουν διαφορετική μορφολογία από τα φυσιολογικά κύτταρα και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να μπορούν να εισβάλουν σε γειτονικούς ιστούς ενώ μέσω της κυκλοφορίας του αίματος ή της λέμφου έχουν την ικανότητα να μεταφερθούν σε άλλους ιστούς μέσα στο σώμα δημιουργώντας δευτερογενείς όγκους, ένα φαινόμενο που ονομάζεται μετάσταση.

Ένα βασικό χαρακτηριστικό του καρκίνου είναι πως κάθε περίπτωση είναι τελείως διαφορετική από οποιαδήποτε άλλη καθώς έχει διαφορετικά συμπτώματα, διαφορετική εξέλιξη, διαφορετική αντίδραση στην εκάστοτε θεραπεία και για αυτό είναι τόσο δύσκολο να βρεθεί μία θεραπεία που να έχει τα ίδια αποτελέσματα για όλους τους ασθενείς με τον ίδιο τύπο καρκίνου.

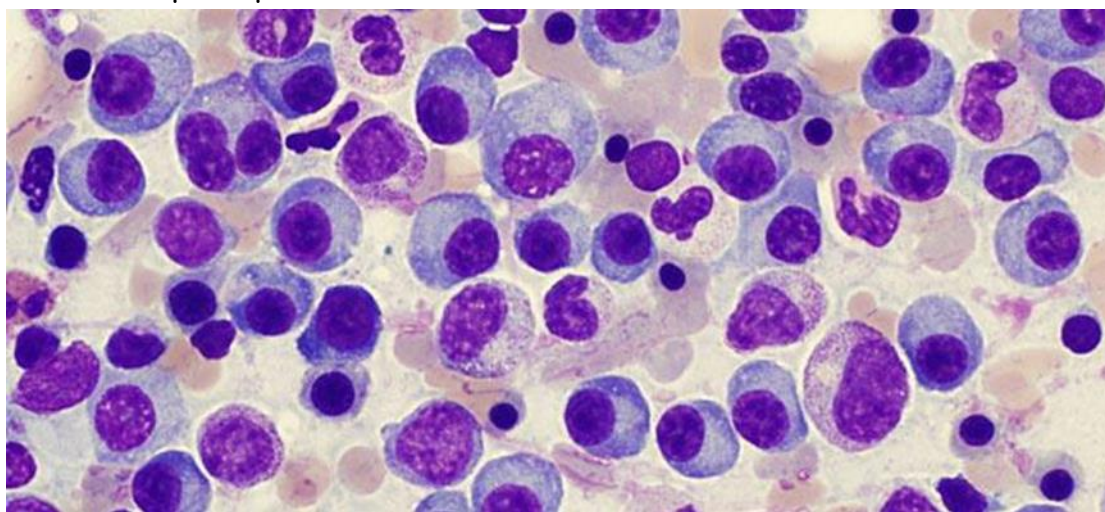
Τα προβλήματα υγείας που προκαλούνται στο άτομο εξαρτώνται από το μέγεθος του όγκου, από τη θέση του στο σώμα, από το στάδιο ανάπτυξής του, από το αν έχει εισβάλει στους γειτονικούς ιστούς και σε ποια έκταση και από το αν έχει υπάρξει μετάσταση. Οι καρκίνοι που προκαλούνται στο αίμα ονομάζονται λευχαιμίες και λεμφώματα.

### **1.2 Πολλαπλούν μυέλωμα**

Το πολλαπλούν μυέλωμα αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή αιματολογική κακοήθεια. Είναι μια σχετικά σπάνια μορφή καρκίνου που ευθύνεται για περίπου το ένα τοις εκατό όλων των καρκίνων και για περίπου το δύο τοις εκατό του συνόλου των θανάτων από καρκίνο. Η πλειονότητα των ασθενών με πολλαπλούν μυέλωμα είναι άνω των 65 ετών. Παρόλα αυτά, πολλά άτομα νεαρής ηλικίας πάσχουν από την ασθένεια.

Το πολλαπλούν μυέλωμα είναι γνωστό και ως καρκίνος των πλασματοκυττάρων. Τα πλασματοκύτταρα είναι ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων

στο μυελό των οστών που παράγουν αντισώματα και βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων. Όταν τα πλασματοκύτταρα μετατρέπονται σε καρκινικά κύτταρα και πολλαπλασιάζονται, τότε τα ονομάζουμε μυελωματικά κύτταρα. Η φυσιολογική λειτουργία του μυελού των οστών είναι να παράγει αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα τα οποία εξελίσσονται σε υγιή κύτταρα του αίματος, συμπεριλαμβανομένων των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων. Όταν δημιουργείται μια συσσώρευση μυελωματικών κυττάρων, αυτή μπορεί να ξεπεράσει την παραγωγή υγιών κυττάρων δημιουργώντας βλάβη στα οστά, όπως επίσης και χαμηλές τιμές ερυθρών αιμοσφαιρίων, λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων. Η συγκέντρωση μυελωματικών κυττάρων σε διάφορες περιοχές ονομάζεται πολλαπλούν μυέλωμα.



*Εικόνα 1: Μυελωματικά κύτταρα*

Όπως και τα φυσιολογικά πλασματοκύτταρα έτσι και τα μυελωματικά παράγουν αντισώματα (μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη), η οποία κυκλοφορεί στο αίμα και τα ούρα και μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στη λειτουργία των νεφρών ενώ άλλες συχνές επιπλοκές της νόσου περιλαμβάνουν αναιμία, λοιμώξεις, ελάττωση της οστικής πυκνότητας και οστικές λύσεις, κατάγματα και πίεση στην σπονδυλική στήλη.

Δεν έχουν ακόμα διευκρινιστεί τα ακριβή αίτια της νόσου αλλά έχουν ταυτοποιηθεί κάποιοι παράγοντες που φαίνεται να παίζουν κάποιο ρόλο στην εμφάνισή της. Πρώτος παράγοντας είναι η ηλικία, μιας και το πολλαπλούν μυέλωμα προσβάλλει άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω, και σε πολύ λίγες περιπτώσεις άτομα κάτω των 40 ετών. Άλλο στοιχείο είναι η φυλή στην οποία ανήκει ο ασθενής, μιας και είναι κοινό σε Αφρο-αμερικανούς ενώ είναι σπάνιο σε Αμερικανούς ασιατικής καταγωγής. Η αιτία της διαφοράς αυτής δεν είναι ακόμα γνωστή. Επιπλέον οι γυναίκες έχουν ελαφρώς λιγότερες πιθανότητες να αναπτύξουν πολλαπλούν μυέλωμα συγκριτικά με τους άντρες. Οι επιστήμονες ακόμα ερευνούν, εάν η έκθεση σε συγκεκριμένους χημικούς παράγοντες μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου ενώ μελέτες έχουν αποδείξει ότι ένα άτομο είναι πιθανό να διατρέχει

μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης πολλαπλούν μυελώματος εάν κάποιος συγγενής του έχει προσβληθεί ήδη από τη νόσο.

Το πολλαπλούν μυέλωμα μπορεί να ανιχνευθεί κατά τη διάρκεια μιας αιματολογικής εξέτασης ρουτίνας, ωστόσο είναι πιο πιθανό να διαγνωσθεί μετά κάποια ακτινογραφία που πραγματοποιήθηκε λόγω καταγμάτων ή γιατί οι ασθενείς παρουσίασαν άλλα συμπτώματα που οδήγησαν σε περαιτέρω εξετάσεις. Τα συμπτώματα ποικίλουν από άτομο σε άτομο αλλά τα πιο συνήθη είναι πόνος στα οστά, στην πλάτη ή στα πλευρά, οστική βλάβη, συμπεριλαμβανομένων καταγμάτων ή λέπτυνσης των οστών, κόπωση, συχνές λοιμώξεις και πυρετό, απώλεια βάρους, ναυτία ή δυσκοιλιότητα όπως και συχνοουρία.

### **1.3 Θεραπείες για το πολλαπλούν μυέλωμα**

Το πολλαπλούν μυέλωμα είναι μία νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση υποτροπών, ακόμα και εάν μετά την αρχική αγωγή υπάρξει πλήρης ύφεση. Θεραπείες για την ασθένεια συμπεριλαμβάνουν κορτικοστεροειδή (π.χ δεξαμεθαζόνη και πρεδνισόνη) όπως και κυτταροτοξικά φάρμακα (melphalan, vincristine, cyclophosphamide και doxorubicin). (Kaufman J, 2009) Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνταν στο παρελθόν. Τα τελευταία 15 χρόνια οι θεραπείες για την ασθένεια έχουν εξελιχθεί σημαντικά και μία μεγάλη γκάμα από αυτές είναι τώρα διαθέσιμη στους γιατρούς συμπεριλαμβανομένων ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων (όπως η θαλιδομίδη, η λεναλιδομίδη, η πομαλιδομίδη), οι αναστολείς πρωτεασώματος (όπως το bortezomib, το carfilzomib, το ixazomib), οι αναστολείς της αποακετυλάσης των ιστονών και τα μονοκλωνικά αντισώματα.

Η πρώτη γραμμή θεραπείας βασίζεται σε αναστολείς πρωτεασώματος και σε ανοσοτροποποιητικά φάρμακα. Κάποιοι ασθενείς επωφελούνται από την χρήση υψηλής δόσης χημειοθεραπείας και αυτόλογης μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Σε αρρώστους που είναι δυνητικά υποψήφιοι για αυτόλογη μεταμόσχευση χορηγείται εισαγωγική θεραπεία, συνήθως με συνδυασμούς κορτιζόνης με κάποιο νεότερο παράγοντα που δεν είναι τοξικός για τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (τα οποία θα πρέπει να συλλεχθούν για την αυτόλογη μεταμόσχευση). Την εισαγωγική θεραπεία ακολουθεί η χορήγηση μεγαθεραπείας, με υποστήριξη αυτόλογης μεταμόσχευσης αρχέγονων κυττάρων που συνήθως συλλέγονται από το περιφερικό αίμα του αρρώστου. Η μεγαθεραπεία με αυτόλογη μεταμόσχευση αυξάνει την ενδιάμεση επιβίωση των αρρώστων με μυέλωμα σε σύγκριση με τη χορήγηση συμβατικής χημειοθεραπείας. Η μεγαθεραπεία συνήθως συνίσταται σε υψηλές δόσεις μελφαλάνης που χορηγείται ενδοφλεβίως, και απαιτεί παρατεταμένη νοσηλεία καθώς συνοδεύεται από σημαντική τοξικότητα.

Σε τοπικές σκελετικές επιπλοκές σημαντικό ρόλο παίζουν η ακτινοθεραπεία και οι ορθοπαιδικές επεμβάσεις. Για το υποτροπιάζον πολλαπλούν μυέλωμα, 5 καινοτόμες θεραπείες έχουν εγκριθεί στην Ευρώπη τα τελευταία χρόνια. Αυτές είναι δεύτερης γενιάς αναστολείς πρωτεασώματος (carfilzomib, ixazomib), όπως και πρώτης γενιάς μονοκλωνικά αντισώματα (daratumumab, elotuzumab) και ένας



αναστολέας της αποακετυλάσης των ιστονών (panobinostat). Τριπλός συνδυασμός βασισμένος στη βασική θεραπεία λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη και bortezomib/δεξαμεθαζόνη συν έναν από τους καινοτόμους παράγοντες έχει δείξει σημαντική επιμήκυνση της επιβίωσης χωρίς υποτροπή. (Goldschmidt H et al, 2018)

Παρά την σημαντική πρόοδο στην θεραπεία του μυελώματος που έχει επιτευχθεί τα τελευταία χρόνια, το μυέλωμα παραμένει μια νόσος ανίατη και σχεδόν πάντα οι ασθενείς θα εμφανίσουν υποτροπή της νόσου, ακόμα και εάν έχουν πετύχει πλήρη ύφεση (εξαφάνιση δηλαδή των ευρημάτων του μυελώματος) στην αρχική ή σε κάποια επομένη γραμμή θεραπείας. Η νόσος χαρακτηρίζεται από υποτροπές οι οποίες αντιμετωπίζονται με διαφορετικούς ή παρόμοιους συνδυασμούς φαρμάκων, όμως κάθε φορά η διάρκεια της ύφεσης της νόσου τείνει να έχει μικρότερη διάρκεια και τελικά η νόσος γίνεται ανθεκτική στην θεραπεία. Οι νέες θεραπείες προσδοκούν να δώσουν μία λύση με την δημιουργία νέων φαρμάκων για την αντιμετώπιση υποτροπών και αντοχής σε υπάρχοντα φάρμακα καθώς και συνδυασμούς φαρμάκων που θα μπορούσαν να ξεπεράσουν τους μηχανισμούς αντοχής.

## **Γ.2. ΜΕΡΟΣ Ι:**

### **2.1 Αποακετυλάσες των ιστονών( Histone deacetylases-HDACs)**

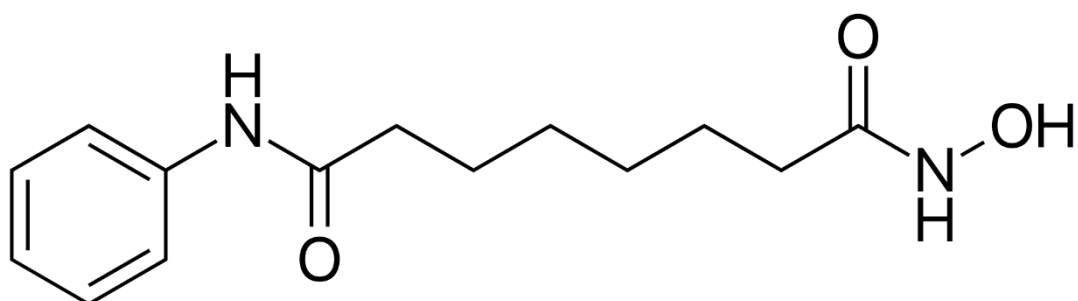
Οι αποακετυλάσες των ιστονών τα τελευταία χρόνια έχουν μπει στο στόχαστρο των ερευνητών για το ρόλο που μπορούν να παίξουν στην καταπολέμηση του καρκίνου. Μαζί με τις ακετυλοτρανσφεράσες των ιστονών ρυθμίζουν την ακετυλίωση πρωτεϊνών στόχων. Ειδικότερα οι αποακετυλάσες αφαιρούν ακετυλικές ομάδες από πρωτεΐνες στόχους ρυθμίζοντας την ενεργοποίησή τους. ( Bolden JE, Peart MJ, Johnstone RW, 2006)

Μέχρι τώρα έχουν αναγνωρισθεί 18 ακετυλάσες των ιστονών στους ανθρώπους και χωρίζονται σε 4 τάξεις ανάλογα με την ομοιότητά τους με αυτές που έχουν βρεθεί σε μύκητες. Τάξη I (HDAC1, HDAC2, HDAC3 και HDAC8), τάξη IIa (HDAC4, HDAC5, HDAC7 και HDAC9), τάξη IIb (HDAC6 και HDAC10), τάξη III (SIRT family) και τάξη IV (HDAC11). Οι διαφορετικές τάξεις χωρίζονται και σε υποκατηγορίες ανάλογα με την θέση που έχουν μέσα στο κύτταρο, με τις τάξεις I να βρίσκονται μέσα στο πυρήνα και τις τάξεις II να βρίσκονται και στον πυρήνα και στο κυτταρόπλασμα καθώς και στους ενδοκυτταρικούς στόχους τους.

Το όνομα τους προέρχεται από την αναγνώριση ως πρωταρχικού τους στόχου της ιστόνης των πρωτεϊνών. Παρόλα αυτά πρόσφατες μελέτες σε καρκινικά κύτταρα δείχνουν να υπάρχουν 3,600 μέρη ακετυλίωσης σε 1,750 πρωτεΐνες που σχετίζονται με διάφορες ενδοκυτταρικές λειτουργίες συμπεριλαμβανομένου της έκφρασης γονιδίων, του διπλασιασμού και της επιδιόρθωσης του DNA, της κυτταροσκελετικής αναδιοργάνωσης, της συνέχισης του κυτταρικού κύκλου και την ενεργοποίηση συνοδών πρωτεϊνών (Choudhary C *et al*, 2009).

### **2.2 Τι είναι το Vorinostat**

Η βορινοστάτη (vorinostat) αναστέλλει την ενζυματική δραστηριότητα της ιστόνης των αποακετυλασών HDAC1, HDAC2 και HDAC3 (κλάση I) και HDAC6 (κλάση II). Αυτά τα ένζυμα καταλύουν την απομάκρυνση των ακετυλομάδων από τη λυσίνη. Με την αναστολή των αποακετυλασών των ιστονών, η βορινοστάτη προκαλεί τη συσσώρευση ακετυλιωμένων ιστονών και επάγει την κυτταρική απόπτωση. ( V M Richon, 2006)



Εικόνα 2: Χημική ουσία βορινοστάτη (<https://en.wikipedia.org/wiki/Vorinostat>)

Το Vorinostat είναι ένα φάρμακο το οποίο εγκρίθηκε για τη θεραπεία του δερματικού λεμφώματος των T κυττάρων (CTCL) και όπως και πολλά άλλα φάρμακα

έγιναν μελέτες για την χρήση του και σε άλλες ασθένειες. Μία από αυτές τις ασθένειες είναι και το πολλαπλούν μυέλωμα.

### **2.3 Προκλινικές μελέτες για τη χρήση του Vorinostat σε συνδυασμό με το bortezomib στο πολλαπλούν μυέλωμα**

Οι Matthews GM *et al*, μελέτησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των αποακετυλασών της ιστόνης (vorinostat, panobinostat, romidepsin) και καινοτόμων συνδυασμών θεραπειών με τη βοήθεια *in vitro* κυτταρικών σειρών πολλαπλούν μυελώματος και *in vivo* προκλινική διαλογή με τη χρήση συγγενικών μεταμοσχευμένων VkMYC ποντικών με πολλαπλούν μυέλωμα. Στις μελέτες τους οι αποακετυλάσες των ιστονών συνδυάστηκαν με τον μικρό μοριακό αναστολέα ABT-737, ο οποίος στοχεύει το εσωτερικό μονοπάτι της απόπτωσης, συνδυάζοντας το rhTRAIL/MD5-1 το οποίο ενεργοποιεί το εξωτερικό μονοπάτι της απόπτωσης ή τον αναστολέα της DNA μέθυλτρανφεράσης της 5-αζακυτιδίνης.

Με τις μελέτες τους έδειξαν πως οι *in vivo* μελέτες που βασίζονται σε κυτταρικές σειρές προσφέρουν μία άλλη οπτική της λειτουργίας των φαρμάκων και τους συνδυασμούς των θεραπειών που συνεργατικά μπορούν να σκοτώσουν τα κύτταρα του πολλαπλούν μυελώματος. Παρόλα αυτά δεν μπορούν πάντα να προβλέψουν την αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα τους. Το Vorinostat χρησιμοποιήθηκε για αυτή την μελέτη έχοντας ήδη πάρει έγκριση από τον FDA για τη θεραπεία του δερματικού λεμφώματος των T κυττάρων.

Μελέτες έχουν δείξει πως το ABT-737 επανευαισθητοποιεί τα λεμφοκύτταρα που υπερεκφράζουν Bcl-2 και Bcl-XL στο φάρμακο. (Whitcross KF *et al*, 2009 και Wiegmanns AP *et al*, 2011) Σε αυτή τη μελέτη φάνηκε πως διαφορετικές κυτταρικές σειρές είχαν διαφορετική ευαισθησία στα διάφορα φάρμακα με την OPM-2 σειρά να έχει μεγαλύτερη ευαισθησία στο Vorinostat σε σχέση με τις υπόλοιπες κυτταρικές σειρές επάγοντας την απόπτωση των κυττάρων κάτι το οποίο θα μελετούσαν παραπέρα σε άλλες μελέτες.

### **2.4 Μελέτες φάσης I για το Vorinostat στο πολλαπλούν μυέλωμα**

Οι Richardson P *et al*(2008), στην πολυκλινική, ανοιχτή μη τυχαιοποιημένη, με ένα σκέλος κλινική μελέτη φάσης I χορήγησαν θεραπεία με Vorinostat σε ασθενείς με προχωρημένο πολλαπλούν μυέλωμα. Οι ασθενείς λάμβαναν 200, 250 ή 350 mg, δύο φορές την ημέρα για 5 ημέρες/εβδομάδα σε κύκλο 4 εβδομάδων ή 200, 300 και 400mg για 2 φορές την εβδομάδα για 14 ημέρες σε κύκλο 3 εβδομάδων. Σχετικά με την ασφάλεια και την τοξικότητα του φαρμάκου οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν είναι κόπωση(69%), ανορεξία(62%), αφυδάτωση(46%), διάρροια(46%) και ναυτία(38%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κυρίως βαθμού 2 και μόνο 3 ασθενείς ελάττωσαν τη δοσολογία λόγω των παρενεργειών.

Λόγο του ότι η μελέτη σταμάτησε από τον σπόνσορα πριν καθοριστεί η μέγιστη ανεκτή δόση δεν υπήρξε εφικτός ο καθορισμός της. Έτσι ούτε και η

δραστηριότητα του φαρμάκου στη μέγιστη δόση καθορίστηκε. Η δόση που υπολογίστηκε όμως ήταν 250mg 2 φορές την ημέρα για 5 ημέρες/εβδομάδα/4 εβδομάδες κύκλο ή 200mg 2 φορές την ημέρα για 14 ημέρες σε κύκλο 3 εβδομάδων. Γενικά όμως το Vorinostat ήταν σχετικά καλά ανεκτό από τους ασθενείς και φάνηκε να έχει δραστηριότητα σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη νόσο.

Άλλοι ερευνητές μελέτησαν το Vorinostat σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα όπως το Bortezomib, η λεναλιδομίδη και η δεξαμεθαζόνη. Οι A.Badros, Angelika M. Burger, S.Philip *et al* (2009), μελέτησαν τον συνδυασμό του Vorinostat με το Bortezomib. Οι ασθενείς λάμβαναν Bortezomib ενδοφλέβια στα 1-1,3mg/m<sup>2</sup> τις μέρες 1, 4, 8 και 11 και το Vorinostat στα 100-500mg από το στόμα καθημερινά για 8 ημέρες σε κάθε κύκλο 21 ημερών. Συμμετείχαν 23 ασθενείς που όλοι είχαν λάβει κατά μέσο όρο 7 άλλες θεραπείες στο παρελθόν.

Η μέγιστη ανεκτή δόση φάνηκε να είναι τα 500mg(σε 2 ασθενείς) και η μέγιστη δόση με την καλύτερη απόδοση ήταν τα 400mg Vorinostat από το στόμα για 8 ημέρες σε συνδυασμό με Bortezomib στα 1.3 mg/m<sup>2</sup> τις μέρες 1, 4, 8 και 11 σε κύκλο 21 ημερών. Οι πιο συνήθεις παρενέργειες από το φάρμακο ήταν διάρροια(52%), κόπωση(35%), ναυτία(48%), περιφερική νευροπάθεια(57%) καθώς και αυξημένη τιμή κρεατινίνης(30%). Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης(ORR) ήταν 42% με καλύτερες ανταποκρίσεις στα 400mg Vorinostat σε σχέση με τις χαμηλότερες δόσεις του φαρμάκου.

Φαρμακοκινητικά δεδομένα από τους ασθενείς έδειξαν την συγκέντρωσή του Vorinostat να αυξάνεται ανάμεσα στα 100 και τα 400mg χωρίς όμως ιδιαίτερη διαφορά ανάμεσα στα 400 και τα 500mg και δεν φάνηκε να επηρεάζεται από το Bortezomib δεδομένου πως και τα δύο φάρμακα χρησιμοποιούν διαφορετικά μεταβολικά μονοπάτια στον οργανισμό. Ενθαρρυντική κινητικότητα φάνηκε να έχει ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων για ασθενείς με υποτροπιάζον όπως και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα. Αν και λίγες σε αριθμό, η ανταπόκριση στα δύο φάρμακα ήταν ενδιαφέρουσα παρότι ο ακριβής μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης των δύο είναι ακόμα άγνωστος.

Αντίστοιχη μελέτη έκαναν και οι Yoshiaki Ogawa *et al*(2015) σε Ιάπωνες ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα. Σε αυτή τη πολυκλινική, ανοικτή μελέτη φάσης I, 9 ασθενείς πήραν μέρος όπου έλαβαν 1.3 mg/m<sup>2</sup> Bortezomib ενδοφλεβίως τις μέρες 1, 4, 8 και 11 και 400mg Vorinostat από το στόμα για τις μέρες 1-14 σε κάθε κύκλο 21 ημερών. Οι παρενέργειες που παρατηρήθηκαν και σε αυτήν τη μελέτη είναι λευκοπενία, ουδετεροπενία, θρομβοκυτοπενία, διάρροια, ναυτία, μειωμένη όρεξη και εμετό όμως παρόλα αυτά ο συνδυασμός των φαρμάκων φάνηκε να είναι γενικά ασφαλής και καλά ανεκτός από τους συμμετέχοντες.

Φαρμακοκινητικά αποτελέσματα για το Vorinostat έδειξαν ότι μειώνεται η συγκέντρωσή του γρήγορα από τον ορό τις μέρες 1 και 11 καθώς και πως ο t<sub>max</sub> και t<sub>1/2</sub> την 11<sup>η</sup> μέρα δεν διαφέρουν πολύ από την μέρα 1. Επίσης ο συνδυασμός των φαρμάκων την ημέρα 11 δεν αλλάζει σημαντικά την δράση του Vorinostat σε σχέση

με την πρώτη μέρα. Για όλους του συμμετέχοντες ο μέσος χρόνος απόκρισης ήταν 22 ημέρες, ο μέσος χρόνος μέχρι την υποτροπή της νόσου ήταν 211 ημέρες και η μέση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 171 ημέρες.

Οι Voorhees PM *et al*(2017) έκαναν επίσης μια μελέτη φάσης I για τον συνδυασμό Vorinostat με Bortezomib μαζί με PLD(pegylated liposomal doxorubicin)σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα. Σε αυτήν τη μελέτη έλαβαν μέρος 32 ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν 1.3 mg/m<sup>2</sup> Bortezomib ενδοφλεβίως τις μέρες 1, 4, 8 και 11, PLD 30 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλέβια την ημέρα 4 και Vorinostat είτε 200,300 ή 400mg τις μέρες 4-11 είτε 300-400mg τις μέρες 1-14 σε κάθε κύκλο 21 ημερών.

Οι παρενέργειες που παρατηρήθηκαν και σε αυτήν την μελέτη ήταν ουδετεροπενία(59%), λεμφοπενία(34%), θρομβοκυτοπενία(94%), διάρροια(81%), ναυτία(78%), μειωμένη όρεξη(47%) και έμετος(50%). Ακόμα περιφερική νευροπάθεια εμφανίστηκε στο 38% των ασθενών, hand-foot syndrome στο 25% και στοματίτιδα στο 19%. Η μέγιστη ανεκτή δόση για το Vorinostat φάνηκε να είναι τα 400mg σε συνδυασμό με τα άλλα φάρμακα. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) ήταν 65% (95% confidence interval (CI) 45 – 81%), με πολύ καλή μερική ανταπόκριση(VGPR) 29% (95% CI 14 –48%). Ο μέσος χρόνος χωρίς υποτροπή της ασθένειας (PFS) ήταν 14,7 μήνες (95% CI 9.9 – 24.4) σε αντίθεση με τους ασθενείς που είχαν ανθεκτικότητα στο Bortezomib που ήταν 5,9 μήνες (95% CI 1.1 – 33.8). Γενικά η ολική επιβίωση στους 36 μήνες ήταν 77% (95% CI 54 – 89%) γεγονός που δείχνει πως ο συνδυασμός των τριών φαρμάκων μπορεί να έχει αποτελέσματα σε συγκεκριμένους ασθενείς. Οι παρενέργειες όμως οδηγούν σε καθυστέρηση της δόσης ή τροποποίηση της κάτι στο οποίο πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή.

Ένα άλλο φάρμακο που μελετήθηκε μαζί με το Vorinostat είναι η λεναλιδομίδη, είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με τη δεξαμεθαζόνη. Οι Douglas W. Sboron *et al*(2015) έκαναν μια μελέτη φάσης I 3+3 σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών στελεχιαίων κυττάρων και τη θεραπεία με λεναλιδομίδη μαζί με Vorinostat. Στη μελέτη συμμετείχαν 16 άτομα όπου έλαβαν 90 ημέρες μετά την μεταμόσχευση Vorinostat τις μέρες 1-7 και 15-21 ξεκινώντας από τα 200mg και φτάνοντας μέχρι τα 400mg και λεναλιδομίδη 10mg τις ημέρες 1-21 και αυξάνοντας μετά τον πρώτο κύκλο ανά 5mg μέχρι τα 25mg για κάθε κύκλο 28 ημερών.

Από άποψη ασφάλειας οι παρενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν ουδετεροπενία(14,4%), κόπωση(13,5%), λευκοπενία(12,7%), θρομβοκυτοπενία(11,9%), λεμφοπενία(11%), διάρροια(9,3%), αναιμία(8,5%), υποκαλαιμία(7,6%), εξάνθημα(5,9%) και ναυτία(5,1%). Ο χρόνος παρακολούθησης των ασθενών είναι στους 38,4 μήνες και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα ο μέσος χρόνος χωρίς επιδείνωση της νόσου όπως και ο ολικός χρόνος επιβίωσης να μην έχουν καταγραφεί ακόμα. Παρόλα αυτά τα μέχρι τώρα στοιχεία φαίνεται να είναι ενθαρρυντικά.

## **2.5 Μελέτες φάσης II για το Vorinostat στο πολλαπλούν μυέλωμα**

Οι μελέτες φάσης II έχουν ως κύριο στόχο να διερευνήσουν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, το εάν είναι ασφαλές για τους ασθενείς καθώς και το δοσολογικό σχήμα. Τέτοιου τύπου μελέτες έγιναν και για το Vorinostat σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος.

Οι Siegel DS, Dimopoulos M, Jagannath S, *et al*(2016) σε μία πολυκεντρική, ανοιχτού τύπου με ένα σκέλος μελέτη τύπου Ib μελέτησαν την αποτελεσματικότητα και την ανεκτικότητα του Vorinostat μαζί με το Bortezomib σε ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί στις μέχρι τώρα θεραπείες για το πολλαπλούν μυέλωμα. Οι ασθενείς είχαν λάβει τουλάχιστον 2 διαφορετικές θεραπείες στο παρελθόν, μία τουλάχιστον με Bortezomib και έναν τουλάχιστον ανοσοτροποποιητικό παράγοντα. Οι συμμετέχοντες λάμβαναν ενδοφλέβια Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> τις μέρες 1, 4, 8 και 11 μαζί με Vorinostat 400mg την ημέρα για τις μέρες 1-14 για κάθε κύκλο 21 ημερών. Οι ασθενείς που μετά από δύο κύκλους θεραπείας παρουσίαζαν πρόοδο της νόσου ή μετά τον 4<sup>ο</sup> κύκλο δεν είχαν κάποια βελτίωση, μπορούσαν να λάβουν dexamethasone 20 mg από το στόμα μία μέρα πριν και μία μετά από κάθε δόση του Bortezomib.

Οι αντικειμενικές ανταποκρίσεις ήταν 11.3% (95% CI, 6.6 - 17.7) και η μέση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 211 ημέρες (εύρος 64-550). Η μέση ολική επιβίωση ήταν 11.2 μήνες (95% CI, 8.5 - 14.4) και το 32% των ασθενών ήταν ακόμα εν ζωή μετά από 2 χρόνια. Όσον αφορά την ασφάλεια οι πιο συχνές παρενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν θρομβοπενία(69,7%), ναυτία(57%), διάρροια(53,5%), αναιμία(52,1%) και κόπωση(48,6%). Σύμφωνα με τους ερευνητές όλες οι παρενέργειες συνάδουν με τη χρήση του Vorinostat και του Bortezomib.

Επίσης οι L.Sanchez, Siegel DS *et al*(2017) σε μία ανοιχτή Ib μελέτη που έγινε μόνο σε ένα ινστιτούτο, προσπάθησαν να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα του Vorinostat σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπείες με λεναλιδομίδη και είχαν εμφανίσει ανθεκτικότητα σε αυτήν. Σε αυτήν την μελέτη έλαβαν μέρος 25 ασθενείς με μέσο όρο ηλικίας τα 65 έτη και είχαν λάβει κατά μέσο όρο 5 διαφορετικές θεραπείες στο παρελθόν. Οι συμμετέχοντες έλαβαν Vorinostat από το στόμα 400mg τις ημέρες 1-7 και 15-21, λεναλιδομίδη 25 mg τις μέρες 1-21 και δεξαμεθαζόνη 40mg τις μέρες 1, 8, 15 και 22 σε κάθε κύκλο 28 ημερών.

Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) ήταν 24% και ο μέσος ρυθμός του κλινικού οφέλους ήταν 80%. Μέσος χρόνος μερικής ανταπόκρισης ήταν στους 1,9 μήνες με τη μέση διάρκεια ανταπόκρισης στους 3,3 μήνες. Ακόμα ο μέσος χρόνος PFS(progression-free survival) ήταν στους 5,3 μήνες. Σε ότι έχει να κάνει με την ασφάλεια οι πιο συχνές παρενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν η ουδετεροπενία(48%), η θρομβοκυτοπενία(32%), η αναιμία(20%) και οι γαστροεντερικές τοξικότητες με ποσοστό 16%.

## **2.6 Μελέτες φάσης III για το Vorinostat στο πολλαπλούν μυέλωμα**

Με βάση τα ευρήματα από τις μελέτες φάσης I και II, για το Vorinostat έγινε μία μεγάλη μελέτη φάσης III, η VANTAGE 088, η οποία ήταν τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή όπου σύγκρινε τη χρήση του Vorinostat ή placebo σε συνδυασμό με το Bortezomib σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα. Η μελέτη έγινε σε 174 κέντρα σε 33 χώρες σε όλον τον κόσμο. Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια για τη συμμετοχή τους στη μελέτη δεν έπασχαν από ανθεκτικό μυέλωμα, είχαν ανταποκριθεί σε προηγούμενες θεραπείες που είχαν λάβει και δεν είχαν ανθεκτικότητα στο Bortezomib. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 και λάμβαναν σε κύκλους των 21 ημερών Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλέβια τις μέρες 1, 4, 8 και 11, σε συνδυασμό με Vorinostat από το στόμα(400mg) ή το placebo μία φορά την ημέρα για τις μέρες 1-14. Η στρωματοποίηση των ασθενών έγινε με βάση το στάδιο της νόσου, αν είχαν κάνει ή όχι στο παρελθόν μεταμόσχευση μυελού των οστών καθώς και τον αριθμό των θεραπειών που είχαν λάβει.(Dimopoulos *et al*, 2011)

Η αρχική υπόθεση αυτής της μελέτης ήταν πως ο συνδυασμός του Vorinostat με το Bortezomib θα βελτιώνει το PFS, δηλαδή τον χρόνο επιβίωσης χωρίς πρόοδο της νόσου σε σχέση με τους ασθενείς που θα λάμβαναν το Bortezomib μαζί με placebo. Το μέγεθος του δείγματος επιλέχθηκε για να εξασφαλίσει την επάρκεια της ισχύς για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Για την μελέτη υπολογίστηκε πως περίπου 412 PFS γεγονότα( για 637 τυχαιοποιημένα καταναεμημένους ασθενείς) θα χρειαζόντουσαν για να δώσουν ισχύ 89% και να διακρίνουν μία μείωση 30% στον ρυθμό κινδύνου με ένα διπλής κατεύθυνσης επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha$  της τάξεως του 0,05. Η μείωση 30% στον ρυθμό κινδύνου συνεπάγεται μία επιμήκυνση στο μέσο PFS από 6,2 μήνες στους 8,8 μήνες.

Στη μελέτη έλαβαν συνολικά μέρος 637 άτομα και από αυτά τα 317 έλαβαν το Vorinostat μαζί με το Bortezomib με μέσο όρο ηλικίας τα 60,9 έτη και τα 320 έλαβαν το placebo μαζί με το Bortezomib και είχαν μέσο όρο ηλικίας τα 62,7 έτη. Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων φάνηκε πως ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων είχε 0,8 μήνες αύξηση του PFS(Progression-free survival) σε σύγκριση με την θεραπεία με το placebo, η οποία ήταν στατιστικά σημαντική. Ο μέσος PFS ήταν 7,63 μήνες(95% CI 6·87–8·40) στην ομάδα που λάμβανε το Vorinostat και 6,83 μήνες(5·67–7·73) σε αυτούς που λάμβαναν placebo[hazard ratio(0.77)]. Παρότι φάνηκε να υπάρχει μία καλή ανταπόκριση στους συμμετέχοντες, η πραγματική διαφορά στο PFS ήταν μικρή είτε γιατί δεν είχε διάρκεια στο χρόνο είτε λόγω της τοξικότητας του συνδυασμού των φαρμάκων.

Τα ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρθηκαν και στα δύο σκέλη της μελέτης δεν ήταν διαφορετικά από μελέτες που είχαν γίνει για τα δύο φάρμακα χωριστά. Τα πιο συνηθισμένα ήταν η θρομβοκυτοπενία, η κόπωση καθώς και τα γαστρεντερικά προβλήματα. Η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν το ίδιο σχεδόν και στις δύο ομάδες.

Αν και *in vitro* είχε φανεί η συνεργατική δράση των αναστολέων του πρωτεασώματος με τους αναστολείς των αποακετυλασών της ιστόνης (HDAC), στην κλινική πράξη το αποτέλεσμα ήταν χαμηλότερο από ότι αναμενόταν. Η χαμηλή αποτελεσματικότητα μπορεί να οφείλεται και στην υψηλή τοξικότητα που έχουν και οι δύο παράγοντες. Ένα από τα προβλήματα του Vorinostat ήταν ότι προκαλεί μείωση της οστικής μάζας. Ο Jitesh Prataap *et all*(2010) έκαναν μία μελέτη σε ποντίκια για να ελέγξουν αυτό ακριβώς και είδαν πως η χρήση του φαρμάκου μπορεί να μειώσει το μέγεθος του όγκου αλλά ταυτόχρονα μπορεί να προκαλέσει οστεοπενία.

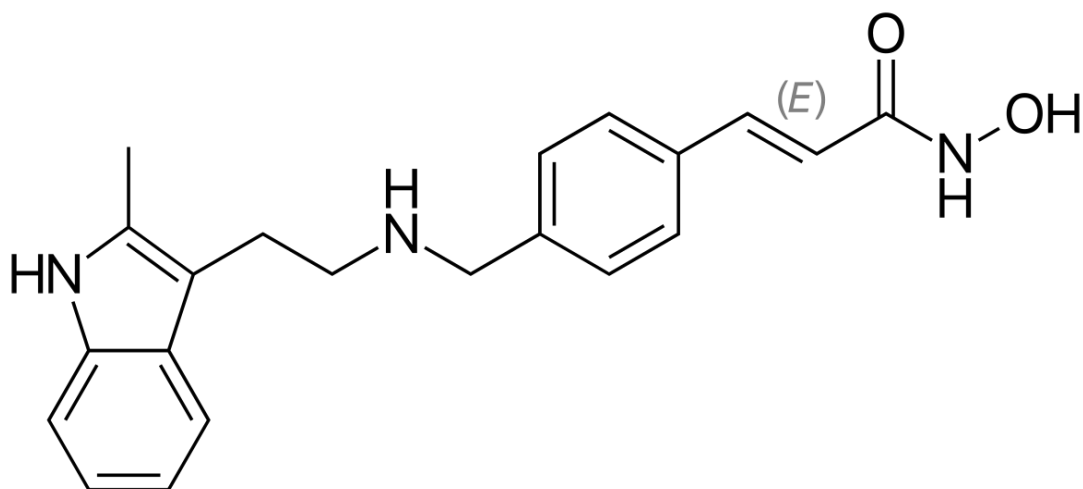
Η χρήση λοιπόν του Vorinostat δεν φάνηκε να έχει επιφέρει μεγάλη διαφορά στο PFS στους ασθενείς που λάμβαναν το φάρμακο σε σχέση με το placebo αν και η μελέτη ήταν θετική με βάση τον αρχικό σχεδιασμό. Το κλινικό αποτέλεσμα όμως που εμφανιζόταν στους ασθενείς δεν είχε μεγάλη διαφορά ανάμεσα στα δύο σκέλη της μελέτης. Ακόμα το γεγονός πως προκαλούσε ανεπιθύμητες ενέργειες στους συμμετέχοντες που συχνά οδηγούσε σε αλλαγή της δόσης ή καθυστέρηση της οδήγησε στην μη έγκριση του φαρμάκου από τις αρχές για τη θεραπεία του πολλαπλούν μυελώματος.



## Γ.3.ΜΕΡΟΣ II

### 3.1 Τι είναι το Panobinostat

Η πανομπινοστάτη (panobinostat) είναι ένας αναστολέας της αποακετυλάσης των ιστονών (HDAC). Η πανομπινοστάτη αναστέλλει τη δράση των ενζύμων που αποκαλούνται αποακετυλάσες των ιστονών και τα οποία συμμετέχουν στην ενεργοποίηση και απενεργοποίηση των γονιδίων των κυττάρων. Στο πολλαπλούν μυέλωμα, η πανομπινοστάτη αναμένεται να διατηρεί ενεργοποιημένα τα γονίδια που καταστέλλουν τη διαίρεση και τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων. Κατ' αυτόν τον τρόπο παρεμποδίζεται ο πολλαπλασιασμός των καρκινικών κυττάρων και ενεργοποιούνται διεργασίες οι οποίες τα εξουδετερώνουν, με αποτέλεσμα την ανάσχεση της εξάπλωσης του καρκίνου.( Atadja P, 2009)



Εικόνα 3: Η χημική ουσία πανομπινοστάτη(<https://en.wikipedia.org/>)

### 3.2 Προκλινικές μελέτες για τη χρήση του Panobinostat για το πολλαπλούν μυέλωμα

Το Panobinostat είναι ικανό να αναστείλει τα κλάσης I, II και IV HDAC's σε συγκεντρώσεις των  $10^{-9}$  M.(Atadja, 2009[46]) Δημιουργήθηκε για χρήση και από το στόμα και ενδοφλέβια και έχει δείξει αντιπολλαπλασιαστικές και κυτοτοξικές λειτουργίες σε μια ποικιλία από κυτταρικές σειρές που προέρχονται από αιματολογικές κακοήθειες ενώ παρουσιάζει μηδαμινή τοξικότητα στα φυσιολογικά κύτταρα. (Maiso *et al* 2006; Atadja, 2009; Bruzzese *et al* 2013)

Σε διάφορες προκλινικές μελέτες φάνηκε πως το Panobinostat προκαλεί αναστολή του κυτταρικού κύκλου και εξαρτημένη ή ανεξάρτητη από κασπάσες απόπτωση κυτταρικών σειρών πολλαπλούν μυελώματος. Το φάρμακο φαίνεται να έχει κυτταροτοξική δράση σε κυτταρικές σειρές πολλαπλούν μυελώματος και κύτταρα όγκων από ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί στα μέχρι τώρα φάρμακα όπως το Vorinostat (Maiso *et al.* 2006) Επίσης πρόσφατα φάνηκε πως pan-HDAC όπως το Panobinostat είναι πιο αποτελεσματικό από άλλους αναστολείς που στοχεύουν σε μία ομάδα HDAC όπως το tubacin (Mithraprabhu *et al* 2013). Επιπρόσθετα το φάρμακο επανενεργοποιεί την έκφραση γονιδίων που η σιγή τους φαίνεται να ενεργοποιεί τον

πολλαπλασιασμό των διαφοροποιημένων B κυττάρων, προκαλώντας κυτταρικό θάνατο.(Kalushkova *et al* 2010)

Ακόμα το Panobinostat φάνηκε να προκαλεί την υπερακετυλίωση της α-τουμπουλίνης, μείωση της χυμοτριπτικής ενεργότητας του 20S πρωτεασώματος και μειώνει την δημιουργία αυτοσωμικών κυστιδίων που προκαλούνται από το Bortezomib, το οποίο μπορεί να εξηγεί εν μέρη τη συνεργική δράση των δύο φαρμάκων σε ανθεκτικά στο Bortezomib κύτταρα.(Catley *et al* 2003, 2006)

Επιπλέον μελετήθηκε η συνεργική δράση του φαρμάκου μαζί με άλλα δύο φάρμακα από τις νέες θεραπείες. Αυτό έγινε σε *in vitro* μελέτες με Panobinostat, δεξαμεθαζόνη και Borinostat ή λεναλιδομίδη όπου φάνηκε να έχουν μεγαλύτερη κυτοτοξική δράση σε σύγκριση με το αν χρησιμοποιούνται μόνα τους ή σε συνδυασμούς ανά δύο. Ακόμα σε αυτά τα μοντέλα ποντικών ο τριπλός συνδυασμός των φαρμάκων φάνηκε να έχει σημαντικό πλεονέκτημα επιβίωσης σε σχέση με τους άλλους συνδυασμούς των φαρμάκων. (Ocio *et al* 2010)

### **3.3 Μελέτες φάσης I για το Panobinostat στο πολλαπλούν μυέλωμα**

Οι San-Miguel J. F. *et al*(2013) έκαναν μία μελέτη φάσης Ib του Panobinostat σε συνδυασμό με το Bortezomib σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα. Σε αυτή την μελέτη έλαβαν μέρος 62 άτομα και η διαβάθμιση των δόσεων έγινε με σκοπό να βρεθεί η μέγιστη ανεκτή δόση των φαρμάκων. Το Panobinostat χορηγούνταν 3 φορές την εβδομάδα, κάθε εβδομάδα με αρχική δόση τα 10mg σε συνδυασμό με το Bortezomib που χορηγούντο 2 φορές την εβδομάδα για 2 εβδομάδες με αρχική δόση τα 1mg/m<sup>2</sup> για κάθε κύκλο 21 ημερών για το πολύ 8 κύκλους.

Μετά τον ορισμό της μέγιστης ανεκτής δόσης, μια δεύτερη φάση πειραμάτων ξεκίνησε για την επέκταση των δόσεων όπου οι συμμετέχοντες λάμβαναν την μέγιστη ανεκτή δόση για το Panobinostat, 20mg, σε συνδυασμό με τον Bortezomib, 1.3 mg/m<sup>2</sup>. Επιπρόσθετα δεξαμεθαζόνη δινόταν στους ασθενείς μετά από απόφαση των ιατρών μιας και οι προκλινικές μελέτες έχουν δείξει πως ο συνδυασμός και των τριών φαρμάκων έχει ευεργετική δράση. Από τη μελέτη βρέθηκε πως η δόση που συνίσταται για περαιτέρω μελέτη είναι 20mg Panobinostat μαζί με 1.3 mg/m<sup>2</sup> Bortezomib και 20mg δεξαμεθαζόνη σε μία μη συνεχής χρήση του Panobinostat, 2 εβδομάδες με το φάρμακο και 1 εβδομάδα χωρίς αυτό, για να βοηθήσει στην αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων.

Οι πιο συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν θρομβοπενία(88,7%), ουδετεροπενία(74,2%), αναιμία(54,8%), διάρροια(72,6%), ναυτία(61,3%), κόπωση(53,2%) και ο πυρετός(50%). Όσον αφορά την φαρμακοκινητική του Panobinostat, έφτασε το μέγιστο της συγκέντρωσής του στο αίμα παρουσία του Bortezomib σε αντίθεση με το Bortezomib που η παρουσία ή η απουσία του Panobinostat δεν έπαιξε κάποιο ρόλο. Στις αναλύσεις αποτελεσματικότητας φάνηκε πως η πλειονότητα των ασθενών ανταποκρίθηκε στη θεραπεία (ORR=73.3%) καθώς

επίσης και ασθενείς με ανθεκτικότητα στο Bortezomib έδειξαν στην συνδυαστική θεραπεία να αντιδρούν όπως είχε φανεί και στα προκλινικά μοντέλα.

Οι James R. Berenson *et al*(2013) σε μία μελέτη φάσης ½ μελέτησαν τον συνδυασμό του Panobinostat μαζί με melphalan. Στη μελέτη συμμετείχαν 40 ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν 20mg Panobinostat 3 φορές την εβδομάδα και 0,05mg/kg melphalan τις μέρες 1, 3 και 5 για κάθε κύκλο 28 ημερών. Εξαιτίας της αυξημένης τοξικότητας έγινε μεταβολή στις δόσεις των φαρμάκων 3 φορές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στους συμμετέχοντες ήταν ουδετεροπενία(72%), θρομβοκυτοπενία(72%), αναιμία(52,5%), λευκοπενία(52,5%), κόπωση(57,5%), ναυτία(55%). Επίσης οι συμμετέχοντες παρουσίασαν υποαλβουμιναιμία(40%), υπεργλυκαιμία(37,5%), υποφωσφαταιμία(30%), διάρροια(27,5%), πονοκέφαλο(20%), δυσκοιλιότητα(20%), υπονατριαιμία(20%), πυρετό(17,5%), κοιλιακό άλγος(17,5%), υποκαλνιαιμία(17,5%), πόνο στη μέση(15%), μόλυνση του ανώτατου αναπνευστικού(15%) και εμετό(15%).

Όπως φάνηκε από τις παρενέργειες που παρουσίασαν οι ασθενείς ο συνδυασμό των φαρμάκων αυτών παρουσιάζει προβλήματα στην ανοχή και χρειάζεται περαιτέρω εξερεύνηση των αναλογιών των δόσεων για εξάλειψη των παρενεργειών αυτών.

Ακόμα οι Jesus G. Berdeja *et al*(2015) σε μία ανοιχτή, πολυκεντρική μελέτη φάσης I/II μελέτησαν τον συνδυασμό του Panobinostat με το carfilzomib. Στην έρευνα συμμετείχαν 44 ασθενείς, 11 στη φάση I και 31 στη φάση II. Οι ασθενείς και στα δύο σκέλη είχαν λάβει κατά μέσον όρο 5 προηγούμενες θεραπείες στο παρελθόν. Οι ασθενείς λάμβαναν το Panobinostat τις μέρες 1, 3, 5, 15, 17 και 19 και το carfilzomib τις μέρες 1, 2, 8, 9, 15 και 16 για κάθε κύκλο των 28 ημερών. Στην φάση I σκοπός ήταν ο προσδιορισμός της μέγιστης ανεκτής δόσης και χρησιμοποιήθηκε ο σχεδιασμός 3+3 όπου και βρέθηκε πως είναι τα 30mg για το Panobinostat και τα 20/45mg/m<sup>2</sup> carfilzomib.

Από τη φάση II φάνηκε πως το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) ήταν 67% για όλους τους ασθενείς με κλινικό όφελος στο 79% των συμμετεχόντων, με ένα 65% να είναι για ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν αναστολείς πρωτεασώματος και 75% για όσους είχαν λάβει στο παρελθόν ανοσοτροποποιητικά φάρμακα. Ο μέσος χρόνος χωρίς επιδείνωση και ο μέσος χρόνος μέχρι την εμφάνιση της επιδείνωσης της νόσου ήταν ο ίδιος στους 7,7 μήνες. Σχετικά με την τοξικότητα του συνδυασμού των φαρμάκων οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν ήταν ουδετεροπενία(21%), θρομβοκυτοπενία(38%), αναιμία(11%), κόπωση(11%) καθώς και υπέρταση(9%). Γενικά φάνηκε πως ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων δεν είναι πολύ τοξικός και έχει καλά αποτελέσματα και θα ήταν καλό να διερευνηθεί και περαιτέρω.

Επιπλέον οι Popat R *et al*(2016) έκαναν την Myeloma UK-six μελέτη, μία φάσης I/II πολυκεντρική μελέτη όπου οι συμμετέχοντες έλαβαν Bortezomib, θαλιδομίδη, δεξαμεθαζόνη και Panobinostat σαν θεραπεία συντήρησης. Στη μελέτη συμμετείχαν 46 ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν Bortezomib 1.3mg/m<sup>2</sup> τις μέρες 1 και 8,

θαλιδομίδη 100mg/ημέρα (50mg αν οι ασθενείς είχαν περιφερική νευροπάθεια) και δεξαμεθαζόνη 20mg τις μέρες 1, 3, 5, 8, 10 και 12 για κάθε κύκλο 21 ημερών. Οι ασθενείς έκαναν θεραπεία 16 κύκλων και στη συνέχεια έλαβαν Panobinostat 20mg, σαν θεραπεία συντήρησης για 1 χρόνο.

Ο μέσος χρόνος χωρίς επιδείνωση της νόσου (PFS) ήταν 16,1 μήνες(95% CI: 13.4, 21.55). Από τους συμμετέχοντες αυτούς οι 24 έκαναν αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων με μέσο χρόνο χωρίς επιδείνωση της νόσου(PFS) 29,4 μήνες(95% CI: 18.75, 37.65) και οι 22 συνέχισαν με Panobinostat με PFS 15,11 μήνες(95% CI: 7.00, 20.45). Ο υπολογισμός της ολικής επιβίωσης(OS) ήταν 71,4% (95%CI: 47.2%, 86.0%) για όσους συνέχισαν στη μελέτη και από αυτούς οι 15 ολοκλήρωσαν και έλαβαν το Panobinostat με PFS 17.9 μήνες (95%CI: 13.4, 21.55).

Οι συμμετέχοντες δεν παρουσίασαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες με τις κυριότερες να είναι διάρροια, ανορεξία και λοιμώξεις. Από τα αποτελέσματα που έλαβαν οι ερευνητές στις μελέτες, φάνηκε πως το Panobinostat όταν δρα σαν μοναδικός παράγοντας στη θεραπεία έχει ελάχιστα οφέλη για τους ασθενείς. Αυτό όμως δεν μπορεί να ειπωθεί με απόλυτη ασφάλεια μιας και δεν υπήρχε συγκριτική ομάδα για επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων αυτών.

### **3.4 Μελέτες φάσης II για το Panobinostat στο πολλαπλούν μυέλωμα**

Οι Jeffrey L. Wolf *et al*(2012) σε μία διεθνής, ανοιχτή, πολυκεντρική, με ένα σκέλος και σχεδιασμό τριών σταδίων μελέτη φάσης II προσπάθησαν να δουν την δράση του Panobinostat σαν μονοθεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένο πολλαπλούν μυέλωμα. Στη μελέτη συμμετείχαν 24 άνδρες και 14 γυναίκες που είχαν λάβει στο παρελθόν Bortezomib και θαλιδομίδη ή λεναλιδομίδη και οι ασθενείς δεν είχαν ανταποκριθεί στην θεραπεία με αποτέλεσμα την πρόοδό της. Οι συμμετέχοντες είχαν λάβει κατά μέσο όρο 5 προηγούμενες θεραπείες πριν μπουν στην μελέτη.

Στη μελέτη αυτή η δοσολογία του Panobinostat ήταν 20mg για 3 ημέρες την εβδομάδα, κάθε εβδομάδα για κάθε κύκλο 21 ημερών. Οι ασθενείς έλαβαν κατά μέσο όρο 40 ημέρες το φάρμακο (από 5 έως 855) και οι παρενέργειες που παρουσίασαν ήταν αιματολογικές και γαστρεντερικές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4 ήταν ουδετεροπενία(31,6%), θρομβοκυτοπενία(26,3%) και αναιμία(18,4%). Ακόμα οι συνήθεις παρενέργειες του φαρμάκου δεν έλειψαν όπως ναυτία(39,3%), κόπωση(26,3%) και διάρροια(26,3%). Γενικά το φάρμακο φάνηκε να είναι καλά ανεκτό, με χαμηλή τοξικότητα όμως είχε περιορισμένη δραστηριότητα σαν μονοθεραπεία.

Οι Massimo Offidani, Claudia Polloni *et al*(2012, 2018) σε μία μελέτη πολυκεντρική, όχι συγκριτική και τυφλοποιημένη, ανοιχτή φάσης II προσπάθησαν να δουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Panobinostat σε συνδυασμό με melphalan, prednisone και θαλιδομίδη(MPT) σε ασθενείς με υποτροπιάζον, ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα. Στη μελέτη συμμετείχαν 31 ασθενείς που ήταν στο στάδιο II ή III της νόσου και είχαν λάβει ήδη στο παρελθόν άλλες θεραπείες που δεν είχαν κάποιο αποτέλεσμα.

Οι συμμετέχοντες λάμβαναν melphalan από το στόμα 0.18mg/kg τις μέρες 1-4, prednisone 1.5mg/kg τις μέρες 1-4 και ακολουθούσαν 24 ημέρες χωρίς(5-28 ημέρες), θαλιδομίδη 50mg καθημερινά και Panobinostat 10-20mg τις μέρες 1, 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17 και 19 με 9 ημέρες χωρίς το φάρμακο για κάθε κύκλο 28 ημερών. Οι συμμετέχοντες έλαβαν 6 κύκλους. Όσοι έφτασαν μέχρι το τέλος των 6 κύκλων έκαναν θεραπεία συντήρησης με Panobinostat στην ίδια αναλογία με πριν και τις ίδιες ημέρες και prednisone 25mg την ημέρα για τις μέρες 1, 3 και 5 κάθε εβδομάδα. Οι συμμετέχοντες παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ουδετεροπενία(71%), θρομβοκυτοπενία(35,5%) και αναιμία(13%). Επιπλέον κάποιοι χρειάστηκαν μετάγγιση αίματος καθώς και αιμοπεταλίων.

Από τα αποτελέσματα φάνηκε πως μερική ανταπόκριση είχε το 38,5%, πολύ καλή ανταπόκριση 6,5% ενώ σταθεροποίηση της νόσου πέτυχε το 35,5% με αυτούς που παρουσίασαν επιδείνωση να είναι το 26%. Ο χρόνος επιβίωσης χωρίς επιδείνωση της νόσου (PFS) ήταν 14 μήνες και στον ένα χρόνο follow-up ήταν 59% με ολική επιβίωση στο 63%(OS). Από τα αποτελέσματα της μελέτης φάνηκε πως η χρήση του Panobinostat μαζί με τα άλλα τρία φάρμακα(MPT) δεν είχε καλύτερα αποτελέσματα από ότι είχαν τα τρία φάρμακα μόνα τους και επιπλέον είχε και μεγαλύτερη τοξικότητα. Επομένως ο συνδυασμός αυτός δεν προτείνεται για τους ασθενείς.

Οι Silvia Mangiacavalli *et al*(2015) πραγματοποίησαν μία μελέτη φάσης II σε Ιταλούς ασθενείς για τον συνδυασμό του Panobinostat με το Bortezomib και τη δεξαμεθαζόνη (VPD) σε ασθενείς κατάλληλους υποψήφιους για μεταμόσχευση. Στη μελέτη συμμετείχαν 15 ασθενείς όπου έλαβαν Panobinostat 20mg από το στόμα τις μέρες 1, 3, 5, 8, 10 και 12, Bortezomib ενδοφλέβια 1,3mg/m<sup>2</sup> τις μέρες 1, 4, 8 και 11 καθώς και 40mg δεξαμεθαζόνη ενδοφλέβια τις αντίστοιχες ημέρες για κάθε κύκλο 21 ημερών για 4 κύκλους. Οι υποψήφιοι μετά τους 4 κύκλους θεραπείας θα λάμβαναν υψηλή ποσότητα melphalan 200mg/m<sup>2</sup> μέχρι να γίνει η μεταμόσχευση.

Τα αποτελέσματα που πήραν από την μελέτη δεν ήταν ενθαρρυντικά μιας και το ποσοστό ανταπόκρισης στη νόσο ήταν 26,7% χαμηλότερη από ότι αναμενόταν. Επιπλέον η τοξικότητα που παρουσιάστηκε στους συμμετέχοντες αν και ξεπεράστηκε σχεδόν σε όλους, παρόλα αυτά ήταν η βασική αιτία αλλαγής της δοσολογίας, καθυστέρησης της θεραπείας ή και μη συνέχισή της. Αυτό έδειξε πως ο συνδυασμός αυτός δεν είναι κατάλληλος για άτομα υποψήφια για μεταμόσχευση μιας και χρειάζονται γρήγορα αποτελέσματα σε μικρό χρονικό διάστημα.

Το PANORAMA 2 είμαι μία μελέτη φάσης II που εξέτασε το Panobinostat σε συνδυασμό με το Bortezomib και τη δεξαμεθαζόνη σε ασθενείς με υποτροπιάζον και ανθεκτικό σε bortezomib μυέλωμα. Σε αυτήν την πολυκεντρική, ανοιχτή και με ένα σκέλος μόνο μελέτη πήραν μέρος 55 ασθενείς και χωρίστηκε σε δύο φάσεις. Στην πρώτη φάση που διήρκεσε 8 κύκλους των 3 εβδομάδων έκαστος, οι συμμετέχοντες λάμβαναν 20mg Panobinostat 3 φορές την εβδομάδα, την πρώτη και τη δεύτερη εβδομάδα του κύκλου αλλά όχι την τρίτη, Bortezomib 1,3mg/m<sup>2</sup> ενδοφλέβια 2 φορές την εβδομάδα τις δύο πρώτες εβδομάδες αλλά όχι την τρίτη και δεξαμεθαζόνη από το

στόμα 20mg 4 φορές την εβδομάδα και αυτή τις 2 πρώτες εβδομάδες και όχι την τρίτη τις μέρες πριν το Bortezomib και μετά από αυτό.(Paul G. Richardson, 2016)

Όσοι ασθενείς παρουσίασαν κάποιο κλινικό όφελος από τη θεραπεία συνέχισαν στη φάση II (17 ασθενείς) όπου ήταν ένα πρόγραμμα 6 εβδομάδων. Σε αυτό οι συμμετέχοντες λάμβαναν τα ίδια φάρμακα στις ίδιες ποσότητες με το Panobinostat να λαμβάνεται 3 φορές την εβδομάδα τις εβδομάδες 1, 2, 4 και 5. Το Bortezomib με τη σειρά του μία φορά την εβδομάδα για τις ίδιες εβδομάδες και τη δεξαμεθαζόνη να την παίρνουν οι ασθενείς τις ημέρες που δεν έπαιρναν το Bortezomib. Οι βασικότεροι λόγοι που οι συμμετέχοντες δεν συνέχισαν στη φάση II ήταν η πρόοδος της ασθένειας(56,4%), οι ανεπιθύμητες ενέργειες(18,2%), οι ασθενείς απέσυραν την συγκατάθεση τους(9,1%), ο θάνατος(1,8%) ή ξεκίνησαν άλλη θεραπεία(1,8%). Οι θάνατοι των συμμετεχόντων φάνηκε πως δεν είχαν σχέση με τη θεραπεία αλλά σχετίζονταν με την πρόοδο της νόσου καθώς και ένας ασθενής πέθανε από τη γρίπη.(Paul G. Richardson, 2016)

Οι πιο συνήθεις παρενέργειες που παρουσιάστηκαν στους συμμετέχοντες ήταν διάρροια, κόπωση, θρομβοκυτοπενία, ναυτία και αναιμία. Επίσης οι ασθενείς παρουσίασαν ουδετεροπενία και πνευμονία ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές καρδιακές ανωμαλίες. Επιπλέον το 69,1% των συμμετεχόντων παρουσίασε περιφερική νευροπάθεια πρώτου βαθμού. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) να είναι στο 34,5% και έναν ρυθμό κλινικού οφέλους (CBR) στο 52,7%. Η μελέτη έγινε σε ασθενείς που είχαν λάβει θεραπείες στο παρελθόν και παρόλα αυτά φάνηκε πως οι ασθενείς αντέδρασαν θετικά στον συνδυασμό των φαρμάκων, ενώ οι παρενέργειες που παρουσίασαν μπορούσαν να αντιμετωπιστούν σε μικρό χρονικό διάστημα.

Τα αποτελέσματα των φάσης II κλινικών μελετών έδωσαν τις βάσεις για περαιτέρω μελέτη του συνδυασμού του Panobinostat με άλλα ήδη υπάρχουσα φάρμακα για τη θεραπεία του πολλαπλούν μυελώματος σε κλινικές μελέτες φάσης III.

### **3.5 Μελέτες φάσης III για το Panobinostat στο πολλαπλούν μυέλωμα**

Η πιο γνωστή μελέτη φάσης III για το Panobinostat είναι η PANORAMA 1 που συγκρίνει το Panobinostat σε συνδυασμό με το Bortezomib και δεξαμεθαζόνη στο ένα γκρουπ και στο άλλο placebo σε συνδυασμό με Bortezomib και δεξαμεθαζόνη. Η μελέτη αυτή ήταν μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή φάσης III μελέτη με ασθενείς με υποτροπιάζον ή υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα που είχαν λάβει μέχρι τότε από μία έως τρεις προηγούμενες θεραπείες. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν στις ομάδες σε αναλογία 1:1 μέσω ενός διαδραστικού, ιντερνετικού και βασιζόμενου στη φωνή συστήματος και στρωματοποιήθηκαν με βάση τον αριθμό των προηγούμενων θεραπειών και της χρήσης ή μη Bortezomib σε αυτές.

Από τις 21/01/2010 μέχρι τις 29/02/2012 768 άτομα πήραν μέρος στη μελέτη και από αυτούς οι 387 εντάχθηκαν στην ομάδα του Panobinostat και 381 στην ομάδα

του placebo. Η μελέτη ήταν σε δύο φάσεις. Στην φάση 1 οι συμμετέχοντες λάμβαναν σε κύκλους των 21 ημερών placebo ή Panobinostat (20mg) από το στόμα τις μέρες 1, 3, 5, 8, 10 και 12 σε συνδυασμό με Bortezomib (1,3mg/m<sup>2</sup> σε ενδοφλέβια μορφή) τις μέρες 1, 4, 8 και 11 καθώς και δεξαμεθαζόνη (20mg) τις μέρες 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 και 12 και αυτό από το στόμα. Η πρώτη φάση διήρκεσε 8 κύκλους και όσοι παρουσίασαν κλινικό όφελος μπήκαν στην φάση 2. Σε αυτήν την φάση που ήταν 4 κύκλοι των 6 εβδομάδων οι ασθενείς λάμβαναν πάλι placebo ή Panobinostat όπως στην πρώτη φάση, Bortezomib έπαιρναν τις μέρες 1 και 8 και δεξαμεθαζόνη τις μέρες 1, 2, 8 και 9.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το PFS δηλαδή ο χρόνος των ασθενών χωρίς επιδείνωση της νόσου. Αυτό καθορίστηκε από την στιγμή που έγινε η τυχαιοποίηση των συμμετεχόντων μέχρι και την καταγραφή της επιδείνωσης, υποτροπή της νόσου μετά από ίαση ή θάνατο από οποιοδήποτε αίτιο. Όσον αφορά τον στατιστικό σχεδιασμό της μελέτης το μέγεθος του δείγματος υπολογίστηκε υποθέτοντας πως η μέση ολική επιβίωση για την ομάδα του Panobinostat είναι 20 μήνες ενώ για την ομάδα του placebo 14,6 μήνες(HR=0.73). Η μελέτη σχεδιάστηκε πάνω στην υπόθεση αυτή για να έχει ισχύ 88,7% με την ικανότητα να ξεχωρίζει την διαφορά στις θεραπείες σε ένα διπλής κατεύθυνσης επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha$  0,05. Στην τελική ανάλυση επιβίωσης χρειάζεται το προκαθορισμένο  $\alpha$  0,0457 προκειμένου να απορριφθεί η μηδενική υπόθεση. Ακόμα η ανάλυση αποτελεσματικότητας έγινε στον intention-to-treat πληθυσμό δηλαδή σε όσους συμμετείχαν από την αρχή στη μελέτη ενώ η ανάλυση ασφάλειας έγινε σε όσους πήραν τουλάχιστον μία δόση φαρμάκου.

Οι San-Miguel JF *et al*(2014) με τα μέχρι τότε αποτελέσματα που είχαν από την μελέτη υπολόγισαν ο μέσος χρόνος επιβίωσης χωρίς πρόοδο της νόσου(PFS) ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στην ομάδα του Panobinostat σε σχέση με το placebo, 11.99 μήνες(95% CI 10.33-12.94) σε σχέση με τους 8.08 μήνες(7.56-9.23; hazard ratio [HR] 0.63, 95% CI 0.52-0.76;  $p < 0.0001$ ). Το ποσοστό των ασθενών που γενικά ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία δεν διέφερε σημαντικά στα δύο γκρουπ(235 [60.7%, 95% CI 55.7-65.6] για το panobinostat σε σχέση με τους 208 [54.6%, 49.4-59.7] για το placebo;  $p = 0.09$ ) ενώ οι ασθενείς με πλήρη ή σχεδόν πλήρη ανταπόκριση ήταν σημαντικότερα στην ομάδα του Panobinostat(107 [27.6%, 95% CI 23.2-32.4] ενώ 60 [15.7%, 12.2-19.8];  $p = 0.00006$ ). Ελάχιστη ανταπόκριση παρουσίασε το 6% της πρώτης ομάδας ενώ ένα 11% στην ομάδα του placebo.

Η μέση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 13.14 μήνες(95% CI 11.76-14.92) και ο μέσος χρόνος για την ανταπόκριση ήταν 1.51 μήνες(1.41-1.64) για την ομάδα του Panobinostat ενώ στην ομάδα του placebo οι τιμές ήταν 10.87 μήνες (95% CI 9.23-11.76) και 2.00 μήνες(1.61-2.79) αντίστοιχα. Όσον αφορά τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσίασαν οι συμμετέχοντες στη μελέτη, για την ομάδα του Panobinostat εμφάνισε το 60% ενώ στην ομάδα του placebo το 42%. Οι πιο συνήθεις που παρουσίασαν ήταν θρομβοπενία, λεμφοπενία, διάρροια, κόπωση και περιφερική νευροπάθεια.

Οι Paul G. Richardson *et al*(2016) έκαναν μία υποανάλυση των αποτελεσμάτων της PANORAMA 1 σε σχέση με την προηγούμενη θεραπεία που είχαν λάβει οι ασθενείς πριν την συμμετοχή τους στη μελέτη. Η θεραπεία αυτή ήταν είτε ανοσοτροποποιητικά φάρμακα (IMiD 485 ασθενείς), είτε Bortezomib μαζί με κάποιο ανοσοτροποποιητικό φάρμακο(193 ασθενείς), είτε είχαν λάβει πάνω από 2 θεραπείες συμπεριλαμβανομένου του Bortezomib και κάποιου ανοσοτροποποιητικού(147 ασθενείς). Ο μέσος χρόνος επιβίωσης χωρίς πρόοδο της νόσου(median PFS) για τις υποομάδες για τα δύο γκρουπ( Panobinostat-Bortezomib-δεξαμεθαζόνη και placebo-Bortezomib-δεξαμεθαζόνη) ήταν 12.3 μήνες στην πρώτη ομάδα σε σχέση με τους 7.4 μήνες στη δεύτερη ( hazard ratio [HR], 0.54; 95% CI, 0.43-0.68) για όσους είχαν λάβει ανοσοτροποποιητικά φάρμακα πριν 10.6 μήνες για όσους πήραν Panobinostat σε σχέση με τους 5.8 μήνες για αυτούς που πήραν placebo( HR 0.52; 95% CI, 0.36-0.76) για την υποομάδα που είχε πάρει και Bortezomib και ανοσορρυθμιστικά φάρμακα και τέλος 12.5 μήνες και 4.7 μήνες αντίστοιχα( HR 0.47; 95% CI, 0.31-0.72) για την τρίτη υποομάδα.

Άλλες μετρήσεις επίσης όπως ο χρόνος ανταπόκρισης, η διάρκεια ανταπόκρισης και ο χρόνος μέχρι την πρόοδο της νόσου φάνηκε να είναι σημαντικά καλύτερος στην ομάδα των ατόμων που έλαβαν το Panobinostat σε σχέση με αυτούς που έλαβαν το placebo ασχέτως προηγούμενης θεραπείας.(Πίνακας 1)Στην ανάλυση αυτή φάνηκε πως ακόμα και ασθενείς με λίγες επιλογές θεραπειών και κακή πρόγνωση όπως η ομάδα με τις πολλές θεραπείες που δεν είχε αποτέλεσμα, έχουν με τη χρήση και των τριών φαρμάκων ένα PFS 7.8 μηνών κάτι πολύ ενθαρρυντικό.

	IMiD		Bortezomib + IMiD		>2 θεραπείες	
	Group 1(n=245)	Group 2 (n=240)	Group 1 (n=94)	Group 2 (n=99)	Group 1 (n=73)	Group 2 (n=74)
Μέσος χρόνος ανταπόκρισης, μήνες	1.45(1.31-1.64)	2.20 (1.54-6.34)	1.58 (1.41-2.33)	NE (1.54-NE)	1.54 (1.41-2.56)	NE (2.10-NE)
Μέση διάρκεια ανταπόκρισης, μήνες	13.14 (11.56-15.47)	10.41 (7.95-11.53)	11.99 (9.69-13.90)	8.31 (6.14-12.32)	11.99 (9.69-13.37)	6.97 (4.86-13.40)
Μέσος χρόνος μέχρι πρόοδο νόσου, θάνατο, μήνες	12.68 (10.94-14.16)	7.62 (6.31-8.31)	12.25 (8.08-14.03)	6.05 (4.70-7.56)	12.68 (8.34-14.19)	4.99 (3.75-6.80)

Πίνακας 1:Ο μέσος χρόνος ανταπόκρισης, η μέση διάρκεια ανταπόκρισης και ο μέσος χρόνος μέχρι την πρόοδο της νόσου στα δύο γκρουπ( γκρουπ 1: Panobinostat+Bortezomib+dexamethasone και γκρουπ 2:placebo+Bortezomib+dexamethasone)



Με την ολοκλήρωση της μελέτης 415 ασθενείς είχαν πεθάνει. Ο μέσος χρόνος επιβίωσης ήταν 40.3 μήνες (95% CI 35.0–44.8) σε αυτούς που είχαν λάβει και τα τρία φάρμακα σε σχέση με 35.8 μήνες (95% CI 29.0–40.6) με αυτούς που είχαν λάβει το placebo (hazard ratio 0.94, 95% CI 0.78–1.14,  $p=0.54$ ). Στους ασθενείς που είχαν τουλάχιστον 2 προηγούμενες θεραπείες ο μέσος χρόνος επιβίωσης ήταν 25.5 μήνες (95% CI 19.6–34.3) για τους 73 ασθενείς που έλαβαν το Panobinostat ενώ στους 74 που πήραν το placebo ήταν 19.5 μήνες (14.1–32.5) (HR 1.01, 95% CI 0.68–1.50). Όπως φαίνεται και πιο πάνω η διαφορά στα δύο γκρουπ δεν ήταν σημαντική. Ακόμα λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών στην ομάδα που έλαβε Panobinostat, οι συμμετέχοντες σταματούσαν τη θεραπεία για την αντιμετώπιση των παρενεργειών και αυτό μπορεί να επηρέασε το αποτέλεσμα κάτι που να ληφθεί υπόψη για την βελτίωση της ανεκτικότητας του φαρμάκου. Επιπλέον στην ομάδα της Ασίας φάνηκε να υπάρχει ένα πλεονέκτημα σε όσους έλαβαν το Panobinostat αλλά ήταν μικρός ο αριθμός των συμμετεχόντων για να ειπωθεί με βεβαιότητα. (Jesús F San-Miguel et al, 2016[81])

Όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω, η χρήση και των τριών φαρμάκων είχε σαν αποτέλεσμα οι ασθενείς να παρουσιάσουν πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες. Για αυτό το λόγο και στην φάση 2 της μελέτης έγινε μείωση της χρήσης του Bortezomib σε μία φορά την εβδομάδα, κάτι που οδήγησε σε μείωση των ανεπιθύμητων συμβάντων. Έτσι η θρομβοκυτοπενία βαθμού 3/4 στην φάση 1 ήταν 56.7% ενώ στην 2 6.0%, η διάρροια 24.1% και 7.1% αντίστοιχα όπως και η κόπωση, 16.3% σε σχέση με 1.8% στη φάση 2. Αυτά τα αποτελέσματα έδειξαν πως η προσαρμογή των δόσεων ανάλογα με την ανεκτικότητα του κάθε ασθενούς όπως και η μείωση των ποσοτήτων των φαρμάκων μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερα αποτελέσματα. (San-Miguel JF et al, 2017[79])

Λόγω της σοβαρότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών σημαντικό ρόλο σε κάθε κλινική μελέτη παίζουν οι παράγοντες που βοηθάνε στην καλύτερη ποιότητα ζωής των ασθενών και για αυτό με βάση τα αποτελέσματα υπολογίστηκε και το διάστημα χωρίς θεραπεία (TFI-treatment free interval) των συμμετεχόντων. Ο μέσος χρόνος χωρίς θεραπεία για όσους έλαβαν το Panobinostat ήταν 7.49 μήνες (95% CI, 6.02 - 8.71) ενώ για όσους ήταν στην ομάδα του placebo ήταν 3.86 μήνες (95% CI, 3.08 - 4.60) για την υποομάδα των ασθενών που είχαν λάβει τουλάχιστον 2 θεραπείες στο παρελθόν. Η ποιότητα ζωής των συμμετεχόντων κατά τη διάρκεια αυτή ήταν ίδια όπως ήταν και πριν από τη θεραπεία. (Paul Richardson et al, 2017)

Το αποτέλεσμα της κλινικής μελέτης PANORAMA 1 ήταν στις 25 Αυγούστου 2015 ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) έδωσε άδεια για τη χρήση του Panobinostat στην θεραπεία των ασθενών με υποτροπιάζον ή υποτροπιάζον και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα που είχαν λάβει στο παρελθόν τουλάχιστον 2 θεραπείες συμπεριλαμβανομένου του Bortezomib και κάποιου ανοσοτροποποιητικού παράγοντα σε συνδυασμό με Bortezomib και δεξαμεθαζόνη. Το Ιανουάριο του 2016 το Εθνικό Ινστιτούτο Αριστείας Υγείας και Φροντίδας

(NICE ) της Αγγλίας, έγκρινε το φάρμακο για τον ίδιο ακριβώς πληθυσμό και για τον ίδιο λόγο.(Jesus F. San-Miguel, Hermann Einsele and Philippe Moreau, 2016)

Τέλος για την μελέτη PANORAMA 1 στην ομάδα των συμμετεχόντων που είχαν λάβει τουλάχιστον 2 θεραπείες δόθηκαν ερωτηματολόγια για την ποιότητα ζωής των ασθενών, το EORTC QLQ-C30 και το EORTC QLQ-MY20 που απευθύνεται μόνο σε ασθενείς με μυέλωμα. Για την ομάδα που λάμβανε το Panobinostat τα σκορ στην αρχή είχαν μια πτώση για τις 24 πρώτες εβδομάδες μέχρι να φτάσουν τα βασικά σκορ και δεν άλλαζαν για τις επόμενες 24 εβδομάδες, με το τέλος των 48 εβδομάδων να βρίσκει και τις δύο ομάδες στα ίδια επίπεδα. Το EORTC QLQ-MY20 ερωτηματολόγιο έδειξε μία αρχική βελτίωση και στη συνέχεια σταθεροποίηση των συμπτωμάτων της νόσου και στις δύο ομάδες καθώς και μία αρχική επιδείνωση και στη συνέχεια σταθεροποίηση των παρενεργειών της θεραπείας, με πιο έντονο το πρόβλημα στην ομάδα του Panobinostat. Οι δείκτες θεραπείας του καρκίνου και ο γυναικολογικός, ογκολογικός νευροτοξικός δείκτης ήταν ίδιος και για τις δύο ομάδες. Όπως φάνηκε γενικά η προσθήκη του Panobinostat δεν είχε μεγάλη αλλαγή στην ποιότητα ζωής των ασθενών.( Richardson PG *et al*,2018)

#### **4. Γενικά συμπεράσματα**

Οι κλινικές μελέτες είναι όπως φάνηκε και πιο πάνω το μονοπάτι που οδηγεί στην εύρεση νέων φαρμάκων ή και στην χρησιμοποίηση των ήδη υπαρκτών σε άλλες ασθένειες με σκοπό την εύρεση θεραπειών για ασθένειες που ακόμα δεν έχει βρεθεί κάποια θεραπεία που να είναι κατάλληλη για όλους τους πάσχοντες. Μία τέτοια ασθένεια είναι και το πολλαπλούν μυέλωμα και οι μέχρι τώρα προσπάθειες δεν έχουν καταφέρει να βρουν την απόλυτη θεραπεία.

Το Vorinostat και το Panobinostat είναι δύο παρόμοια φάρμακα που όμως δεν είχαν την ίδια αποτελεσματικότητα στους ασθενείς που συμμετείχαν στις κλινικές μελέτες. Το πρώτο δεν πήρε έγκριση μιας και δεν είχε τα κλινικά αποτελέσματα που περίμεναν παρότι η μελέτη είχε πετύχει τον στόχο της. Και το Panobinostat με τη σειρά του πήρε έγκριση για την υποομάδα των ασθενών που ήδη έχουν λάβει στο παρελθόν τουλάχιστον 2 θεραπείες συμπεριλαμβανομένου του Bortezomib και κάποιου ανοσοτροποποιητικού φαρμάκου. Το σημαντικό όπως φάνηκε δεν είναι μόνο να υπάρχει βελτίωση στην πορεία της ασθένειας αλλά αυτό να γίνεται με όσον το δυνατόν λιγότερες παρενέργειες στους ασθενείς μιας και η ποιότητα ζωής παίζει μεγάλο ρόλο στην εύρεση της ιδανικής θεραπείας.

Έτσι και τα δύο άνοιξαν το δρόμο για περαιτέρω μελέτες και τη χρήση καινοτόμων παραγόντων όπως οι αναστολείς της αποακετυλάσης των ιστονών(HDAC) για τη θεραπεία του μυελώματος. Παρά τις μέχρι τώρα προσπάθειες υπάρχει ακόμα δρόμος για να βρεθεί το φάρμακο αυτό που θα μπορέσει να δώσει ελπίδες στους ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα για πλήρη ίαση της ασθένειας και ο συνδυασμός θεραπειών φαίνεται να είναι η πιο πιθανή λύση.

## Α. Βιβλιογραφία

- Atadja P, Development of the pan-DAC inhibitor panobinostat (LBH589): successes and challenges. *Cancer Lett.* 2009 Aug 8;280(2):233-41
- Andreu-Vieyra Claudia V. and James R. Berenson, The potential of panobinostat as a treatment option in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Ther Adv Hematol.* 2014 Dec; 5(6): 197–210
- Baertsch M-A, [Multiple myeloma: What has been confirmed in therapy?], *Internist (Berl).* 2017 Dec;58(12):1250-1257
- Baertsch MA, Hillengass J, Blocka J, Schönland S, Hegenbart U, Goldschmidt H, Raab MS. Efficacy and tolerability of the histone deacetylase inhibitor panobinostat in clinical practice. *Hematol Oncol.* 2018 Feb;36(1):210-216
- Badros Ashraf , Angelika M. Burger, Sunita Philip, Ruben Niesvizky, Sarah S. Kolla, Olga Goloubeva,Carolynn Harris, James Zweibel, John J. Wright, Igor Espinoza-Delgado, Maria R. Baer, Julianne L. Holleran, Merrill J. Egorin, and Steven Grant, Phase I Study Of Vorinostat in Combination with Bortezomib for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma, *Clin Cancer Res.* 2009 Aug 15; 15(16): 5250–5257
- Berenson JR, Hilger JD, Yellin O, Boccia RV, Matous J, Dressler K, Ghazal HH, Jamshed S, Kingsley EC, Harb WA, Noga SJ, Nassir Y, Swift RA, Vescio R. A phase 1/2 study of oral panobinostat combined with melphalan for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2014 Jan;93(1):89-98
- Berdeja JG, Hart LL, Mace JR, Arrowsmith ER, Essell JH, Ower RS, Hainsworth JD, Flinn IW. Phase I/II study of the combination of panobinostat and carfilzomib in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica.* 2015 May;100(5):670-6
- Bolden JE, Peart MJ, Johnstone RW. Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5:769–84
- Boudreault JS, Touzeau C, Moreau P. Triplet combinations in relapsed/refractory myeloma: update on recent phase 3 trials. *Expert Rev Hematol.* 2017 Mar;10(3):207-215
- Bruzzese F, Pucci B, Milone MR, Ciardiello C, Franco R, Chianese MI, Rocco M, Di Gennaro E, Leone A, Luciano A, Arra C, Santini D, Caraglia M, Budillon A, Panobinostat synergizes with zoledronic acid in prostate cancer and multiple myeloma models by increasing ROS and modulating mevalonate and p38-MAPK pathways. *Cell Death Dis.* 2013 Oct 24; 4():e878
- Castella M, Immunotherapy: A Novel Era of Promising Treatments for Multiple Myeloma., *International Journal of Molecular Sciences.* 2018 Nov 15;19(11)
- Choudhary C, Kumar C, Gnad F, Nielsen ML, Rehman M, Walther TC, et al. Lysine acetylation targets protein complexes and co-regulates major cellular functions. *Science.* 2009;325:834–40
- Catley L, Weisberg E, Tai YT, Atadja P, Remiszewski S, Hideshima T, Mitsiades N, Shringarpure R, LeBlanc R, Chauhan D, Munshi NC, Schlossman R, Richardson P, Griffin J, Anderson KC, NVP-LAQ824 is a potent novel histone deacetylase inhibitor with significant activity against multiple myeloma. *Blood.* 2003 Oct 1; 102(7):2615-22
- Catley L, Weisberg E, Kiziltepe T, Tai YT, Hideshima T, Neri P, Tassone P, Atadja P, Chauhan D, Munshi NC, Anderson KC, Aggresome induction by proteasome inhibitor bortezomib and alpha-tubulin hyperacetylation by tubulin deacetylase (TDAC) inhibitor LBH589 are synergistic in myeloma cells. *Blood.* 2006 Nov 15; 108(10):3441-9

Chari A, Cho HJ, Dhadwal A, Morgan G, La L, Zarychta K, Catamero D, Florendo E, Stevens N, Verina D, Chan E, Leshchenko V, Laganà A, Perumal D, Mei AH, Tung K, Fukui J, Jagannath S, Parekh S. A phase 2 study of panobinostat with lenalidomide and weekly dexamethasone in myeloma. *Blood Adv.* 2017 Aug 21;1(19):1575-1583.

Choudhary C, Kumar C, Gnad F, Nielsen ML, Rehman M, Walther TC, et al. Lysine acetylation targets protein complexes and co-regulates major cellular functions. *Science.* 2009;325:834–40

DeAngelo DJ, Spencer A, Bhalla KN, Prince HM, Fischer T, Kindler T, Giles FJ, Scott JW, Parker K, Liu A, Woo M, Atadja P, Mishra KK, Ottmann OG. Phase Ia/II, two-arm, open-label, dose-escalation study of oral panobinostat administered via two dosing schedules in patients with advanced hematologic malignancies. *Leukemia.* 2013 Aug;27(8):1628-36

Dickson Mark Andrew, Dana E. Rathkopf, Richard D. Carvajal, Steven Grant, John D. Roberts, Joel M. Reid, Matthew M. Ames, Renee M. McGovern, Robert A. Lefkowitz, MithatGonen, Lauren M. Cane, Heather J. Dials, and Gary K. Schwartz, A phase I pharmacokinetic study of pulse-dose vorinostat with flavopiridol in solid tumors, *Invest New Drugs.* 2011 Oct; 29(5): 1004–1012

Dimopoulos M, Siegel DS, Lonial S, Qi J, Hajek R, Facon T, Rosinol L, Williams C, Blacklock H, Goldschmidt H, Hungria V, Spencer A, Palumbo A, Graef T, Eid JE, Houp J, Sun L, Vuocolo S, Anderson KC. Vorinostat or placebo in combination with bortezomib in patients with multiple myeloma (VANTAGE 088): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet Oncol.* 2013 Oct;14(11):1129-1140

Dimopoulos Meletios Athanasios, Sundar Jagannath, Sung-Soo Yoon, David S. Siegel, Sagar Lonial, Roman Hajek, Thierry Facon, Laura Rosiñol, Hilary Anne Blacklock, Hartmut Goldschmidt, Vania Hungria, Andrew Spencer, Antonio Palumbo, Donna E. Reece, Thorsten Graef, Jennifer Houp, Linda Sun, Joseph E. Eid and Kenneth C. Anderson. Vantage 088: Vorinostat in Combination with Bortezomib in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Results of a Global, Randomized Phase 3 Trial. *Blood* 2011 118:811

Fenichel Marilyn P. FDA Approves New Agent for Multiple Myeloma. *JNCI* Volume 107 Issue 6

Fredenhagen A, Kittelmann M, Oberer L, Kuhn A, Kühnöl J, Délémonté T, Aichholz R, Wang P, Atadja P, Shultz MD. Biocatalytic synthesis and structure elucidation of cyclized metabolites of the deacetylase inhibitor panobinostat (LBH589). *Drug MetabDispos.* 2012 May;40(5):1041-50.

Greig SL, Panobinostat: A Review in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Target Oncol.* 2016 Feb;11(1):107-14

Goldschmidt H, Navigating the treatment landscape in multiple myeloma: which combinations to use and when?, *Annals of Hematology.* 2018 Nov 23

Hideshima Teru, Paul G.Richardson, Kenneth C.Anderson, Mechanism of Action of Proteasome Inhibitors and Deacetylase Inhibitors and the Biological Basis of Synergy in Multiple Myeloma, *Mol Cancer Ther.* 2011 Nov; 10(11): 2034–2042

Hu L, Wu H, Li B, Song D, Yang G, Chen G, Xie B, Xu Z, Zhang Y, Yu D, Hou J, Xiao W, Sun X, Chang G, Zhang Y, Gao L, Dai B, Tao Y, Shi J, Zhu W. Dihydrocelsastrol inhibits multiple myeloma cell proliferation and promotes apoptosis through ERK1/2 and IL-6/STAT3 pathways in vitro and in vivo. *Acta BiochimBiophys Sin (Shanghai).* 2017 May 1;49(5):420-427

Kalushkova A, Fryknäs M, Lemaire M, Fristedt C, Agarwal P, Eriksson M, Deleu S, Atadja P, Osterborg A, Nilsson K, Vanderkerken K, Oberg F, Jernberg-Wiklund H,

Polycomb target genes are silenced in multiple myeloma. *PLoS One*. 2010 Jul 9; 5(7):e11483

Kaufman J, Gleason C, Lonial S. Treatment of relapsed and refractory myeloma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2009;4:99–107

Kumar S, Blade J, Crowley J, Goldschmidt H, Hoering A, Jagannath S, et al. Natural history of multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: A multicenter international myeloma working group study. *Blood*. 2009;114:2878

Laubach JP, Moreau P, San-Miguel JF, Richardson PG. Panobinostat for the Treatment of Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*. 2015 Nov 1;21(21):4767-73

Maiso P, Carvajal-Vergara X, Ocio EM, López-Pérez R, Mateo G, Gutiérrez N, Atadja P, Pandiella A, San Miguel JF, The histone deacetylase inhibitor LBH589 is a potent antimyeloma agent that overcomes drug resistance. *Cancer Res*. 2006 Jun 1; 66(11):5781-9

Mangiacavalli S, Pochintesta L, Ravelli E, Baldini L, Ferretti VV, La Targia ML, Farina L, Cocito F, Cairoli R, Montefusco V, Corso A. Panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone as induction therapy in patients with multiple myeloma, candidates for autologous transplant. *Leuk Lymphoma*. 2015 Jun;56(6):1901-2

Mann Bhupinder S., John R. Johnson, Martin H. Cohen, Robert Justice and Richard Pazdur, FDA Approval Summary: Vorinostat for Treatment of Advanced Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma, *The Oncologist* October 2007 vol. 12 no. 10 1247-1252

Mateos M, Spencer A, Taylor K, et al. Phase Ib study of oral panobinostat (LBH589) plus lenalidomide (LEN) plus dexamethasone (DEX) in patients (Pts) with relapsed (Rel) or Rel and refractory (Ref) multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol*. 2010;28(15 suppl):8030

Matthews G M, M Lefebure, M A Doyle, J Shortt, J Ellul, M Chesi, K-M Banks, E Vidacs, D Faulkner, P Atadja, P L Bergsagel, and R W Johnstone. Preclinical screening of histone deacetylase inhibitors combined with ABT-737, rhTRAIL/MD5-1 or 5-azacytidine using syngeneic Vk\*MYC multiple myeloma. *Cell Death Dis*. 2013 Sep; 4(9): e798

Mazumder Amitabha , David H.Vesoleb, Sundar Jagannatha, Vorinostat Plus Bortezomib for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Case Series Illustrating Utility in Clinical Practice, *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, Volume 10, Issue 2, April 2010, Pages 149-151

Mazumder A, Vesole D H, Jagannath S. Vorinostat plus bortezomib for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: a case series illustrating utility in clinical practice. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010 Apr;10(2):149-51

McGee-Lawrence Meghan E., Angela L.McCleary-Wheeler, Frank J.Secretto, David F.Razidlo, Minzhi Zhang, Bridget A.Stensgard, Xiaodong Li, Gary S.Stein, Jane B.Lian, Jennifer J.Westendorf. Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA; vorinostat) causes bone loss by inhibiting immature osteoblasts. *Bone*, Volume 48, Issue 5, 1 May 2011, Pages 1117-1126

Mithraprabhu S, Khong T, Jones SS, Spencer A, Histone deacetylase (HDAC) inhibitors as single agents induce multiple myeloma cell death principally through the inhibition of class I HDAC. *Br J Haematol*. 2013 Aug; 162(4):559-62

Mu S, Kuroda Y, Shibayama H, Hino M, Tajima T, Corrado C, Lin R, Waldron E, Binlich F, Suzuki K. Panobinostat PK/PD profile in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016 Feb;72(2):153-61

Ocio EM, Vilanova D, Atadja P, Maiso P, Crusoe E, Fernández-Lázaro D, Garayoa M, San-Segundo L, Hernández-Iglesias T, de Alava E, Shao W, Yao YM, Pandiella A, San-Miguel JF, In vitro and in vivo rationale for the triple combination of panobinostat (LBH589) and dexamethasone with either bortezomib or lenalidomide in multiple myeloma. *Haematologica*. 2010 May; 95(5):794-803

Offidani M1, Polloni C, Cavallo F, Liberati AM, Ballanti S, Pulini S, Catarini M, Alesiani F, Corvatta L, Gentili S, Caraffa P, Boccadoro M, Leoni P, Palumbo A. Phase II study of melphalan, thalidomide and prednisone combined with oral panobinostat in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2012 Sep;53(9):1722-7

Offidani M, Corvatta L, Liberati AM, Pulini S, Ballanti S, Brinchen S. Updated results of a phase 2 study of panobinostat combined with melphalan, thalidomide and prednisone (MPT) in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2018 May;59(5):1271-1273

Ogawa Y, Ogura M, Tobinai K, Ando K, Suzuki T, Watanabe T, Ohmachi K, Uchida T, Hanson ME, Tanaka Y, Koh Y, Shimamoto T, Hotta T, A phase I study of vorinostat combined with bortezomib in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma, *Int J Hematol*. 2016 Jan;103(1):25-33

Pratap Jitesh, Jacqueline Akech, John J. Wixted, Gabriela Szabo, Sadiq Hussain, Meghan E. McGee-Lawrence, Xiaodong Li, Krystin Bedard, Robinder J. Dhillon, Andre J. van Wijnen, Janet L. Stein, Gary S. Stein, Jennifer J. Westendorf and Jane B. Lian. The Histone Deacetylase Inhibitor, Vorinostat, Reduces Tumor Growth at the Metastatic Bone Site and Associated Osteolysis, but Promotes Normal Bone Loss. *Mol Cancer Ther*; 9(12); 3210–20

Popat R, Brown SR, Flanagan L, Hall A, Gregory W, Kishore B, Streetly M, Oakervee H, Yong K, Cook G, Low E, Cavenagh J; Myeloma UK Early Phase Clinical Trial Network. Bortezomib, thalidomide, dexamethasone, and panobinostat for patients with relapsed multiple myeloma (MUK-six): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Haematol*. 2016 Dec;3(12):e572-e580

Popat R, Brown SR, Flanagan L, Hall A, Gregory W, Kishore B, Streetly M, Oakervee H, Yong K, Cook G, Low E, Cavenagh J; Myeloma UK Early Phase Clinical Trial Network. Extended follow-up and the feasibility of Panobinostat maintenance for patients with Relapsed Multiple Myeloma treated with Bortezomib, Thalidomide, Dexamethasone plus Panobinostat (MUK six open label, multi-centre phase I/II Clinical Trial). *Br J Haematol*. 2018 Aug 20. doi: 10.1111/bjh.15551

Redic KA, Hough SM, Price EM, Clinical developments in the treatment of relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: impact of panobinostat, the first-in-class histone deacetylase inhibitor. *Onco Targets Ther*. 2016 May 10;9:2783-93

Richardson Paul , Donna Weber, Constantine S. Mitsiades, Meletios A. Dimopoulos, Jean-Luc Harousseau, Jennifer Houp, Thorsten Graef, Christine K Gause, Catriona Byrne, Kenneth C. Anderson and David Siegel, A Phase I Study of Vorinostat, Lenalidomide, and Dexamethasone In Patients with Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Excellent Tolerability and Promising Activity In a Heavily Pretreated Population, *Blood* 2010 116:1951

Richardson P, Mitsiades C, Colson K, Reilly E, McBride L, Chiao J, Sun L, Ricker J, Rizvi S, Oerth C, Atkins B, Fearon I, Anderson K, Siegel D. Phase I trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) in patients with advanced multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2008 Mar;49(3):502-7

Richardson PG, Schlossman RL, Alsina M, Weber DM, Coutre SE, Gasparetto C, Mukhopadhyay S, Ondovik MS, Khan M, Paley CS, Lonial S. PANORAMA 2:

panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory myeloma. *Blood*. 2013 Oct 3;122(14):2331-7

Richardson PG, Schlossman RL, Roy AN, Panneerselvam A, Acharyya S, Sopala M, Lonial S. Patient-reported outcomes of multiple myeloma patients treated with panobinostat after  $\geq 2$  lines of therapy based on the international phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled PANORAMA-1 trial. *Br J Haematol*. 2018 Jun;181(5):628-636

Richardson P, Roy A, Acharyya S, Panneerselvam A, Mendelson E, Günther A, Lonial S, Einsele H. Treatment-free interval as a metric of patient experience and a health outcome of value for advanced multiple myeloma: the case for the histone deacetylase inhibitor panobinostat, a next-generation novel agent. *Expert Rev Hematol*. 2017 Oct;10(10):933-939

Richardson PG, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, Jedrzejczak WW, Guenther A, Nakorn TN, Siritanaratkul N, Schlossman RL, Hou J, Moreau P, Lonial S, Lee JH, Einsele H, Sopala M, Bengoudifa BR, Corrado C, Binlich F, San-Miguel JF. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood*. 2016 Feb 11;127(6):713-21

Richardson PG, Harvey RD, Laubach JP, Moreau P, Lonial S, San-Miguel JF. Panobinostat for the treatment of relapsed or relapsed/refractory multiple myeloma: pharmacology and clinical outcomes. *ENxpert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(1):35-48

Richardson PG, Laubach JP, Lonial S, Moreau P, Yoon SS, Hungria VT, Dimopoulos MA, Beksac M, Alsina M, San-Miguel JF. Panobinostat: a novel pan-deacetylase inhibitor for the treatment of relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *ExpertRevAnticancerTher*. 2015;15(7):737-48

Richon V M. Cancer biology: mechanism of antitumour action of vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid), a novel histone deacetylase inhibitor. *Br J Cancer*. 2006 Dec; 95(Suppl 1): S2–S6

Sanchez Larysa , David H. Vesole, Joshua R.Richter, Noa Biran, Elizabeth Bilotti, Laura McBride, Palka Anand, Kristin Ivanovski, David S. Siegel, A phase IIB trial of vorinostat in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with multiple myeloma refractory to previous lenalidomide-containing regimens, Volume176, Issue3, February 2017, Pages 440-447

San-Miguel JF, Richardson PG, Günther A, Sezer O, Siegel D, Bladé J, LeBlanc R, Sutherland H, Sopala M, Mishra KK, Mu S, Bourquelot PM, Victoria Mateos M, Anderson KC. Phase Ib study of panobinostat and bortezomib in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 10;31(29):3696-703

San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, Jedrzejczak WW, Guenther A, Na Nakorn T, Siritanaratkul N, Schlossman RL, Hou J, Moreau P, Lonial S, Lee JH, Einsele H, Salwender H, Sopala M, Redhu S, Paul S, Corrado C, Richardson PG. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone: impact of dose intensity and administration frequency on safety in the PANORAMA 1 trial. *Br J Haematol*. 2017 Oct;179(1):66-74

San-Miguel JF, Einsele H, Moreau P. The Role of Panobinostat Plus Bortezomib and Dexamethasone in Treating Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: A European Perspective. *Adv Ther*. 2016 Nov;33(11):1896-1920

San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, Jedrzejczak WW, Günther A, Nakorn TN, Siritanaratkul N, Schlossman RL, Hou J, Moreau P, Lonial S, Lee JH, Einsele H, Sopala M, Bengoudifa BR, Binlich F, Richardson PG. Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated

with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2016 Nov;3(11):e506-e515

San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, Jedrzejczak WW, Günther A, Nakorn TN, Siritanaratkul N, Corradini P, Chuncharunee S, Lee JJ, Schlossman RL, Shelekhova T, Yong K, Tan D, Numbenjapon T, Cavenagh JD, Hou J, LeBlanc R, Nahi H, Qiu L, Salwender H, Pulini S, Moreau P, Warzocha K, White D, Bladé J, Chen W, de la Rubia J, Gimsing P, Lonial S, Kaufman JL, Ocio EM, Veskovski L, Sohn SK, Wang MC, Lee JH, Einsele H, Sopala M, Corrado C, Bengoudifa BR, Binlich F, Richardson PG. 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 Oct;15(11):1195-206

Sborov Douglas W. , Don M. Benson, Nita Williams, Ying Huang, Mindy A. Bowers, Kristina Humphries, Yvonne Efebera, Steven Devine, and Craig C. Hofmeister, Lenalidomide and vorinostat maintenance after autologous transplant in multiple myeloma, *Br J Haematol.* 2015 Oct; 171(1): 74–83

Siegel D S , P Richardson, M Dimopoulos, P Moreau, C Mitsiades, D Weber, J Houp, C Gause, S Vuocolo, J Eid, T Graef& K C Anderson Vorinostat in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma, *Blood Cancer Journal* volume 4, page e182 (2014)

Siegel D S, Dimopoulos M, Jagannath S, et al. VANTAGE 095: An international, multicenter, open-label study of vorinostat (MK-0683) in combination with bortezomib in patients with relapsed and refractory multiple myeloma [published online ahead of print March 4, 2016]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* doi: 10.1016

Tzogani K, van Hennik P, Walsh I, De Graeff P, Folin A, Sjöberg J, Salmonson T, Bergh J, Laane E, Ludwig H, Gisselbrecht C, Pignatti F, EMA Review of Panobinostat (Farydak) for the Treatment of Adult Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Oncologist.* 2018 May;23(5):631-636

Vesole David H. , Elizabeth Bilotti, Joshua R. Richter, Ann McNeill, Laura McBride, Laura Raucci, Palka Anand, Urszula Bednarz, Kristin Ivanovski, Judith Smith, Veena Batra, Adolfo Aleman, Taliah Sims, Laura Guerrero, Anthony Mato, David S. Siegel, Phase I study of carfilzomib, lenalidomide, vorinostat, and dexamethasone in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma, *British journal of Hematology*, Volume171, Issue1, October 2014, Pages 52-59

Voorhees PM, Gasparetto C, Moore DT, Winans D, Orlowski RZ, Hurd DD, Final Results of a Phase 1 Study of Vorinostat, Pegylated Liposomal Doxorubicin, and Bortezomib in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017 Jul;17(7):424-432

Wahaib K, Beggs AE, Campbell H, Kodali L, Ford PD, Panobinostat: A histone deacetylase inhibitor for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. *Am J Health Syst Pharm.* 2016 Apr 1;73(7):441-50.

48.Greig SL, Panobinostat: A Review in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Target Oncol.* 2016 Feb;11(1):107-14

Wahaib K, Beggs AE, Campbell H, Kodali L, Ford PD. Panobinostat: A histone deacetylase inhibitor for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. *Am J Health Syst Pharm.* 2016 Apr 1;73(7):441-50

Weber Donna , Ashraf Z. Badros, Sundar Jagannath, David Siegel, Victoria Richon, Syed Rizvi, Jose Garcia-Vargas, David Reiser and Kenneth C. Anderson, Vorinostat



Plus Bortezomib for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Early Clinical Experience, *Blood* 2008 112:871

Whitecross KF, Alsop AE, Cluse LA, Wiegmans A, Banks K-M, Coomans C, et al. Defining the target specificity of ABT-737 and synergistic antitumor activities in combination with histone deacetylase inhibitors. *Blood*. 2009;113:1982–1991

Wiegmans AP, Alsop A, Bots M, Cluse LA, Williams SP, Banks K-M, et al. Deciphering the molecular events necessary for synergistic tumor cell apoptosis mediated by the histone deacetylase inhibitor vorinostat and the BH3 mimetic ABT-737. *Cancer Res*. 2011;71:3603–3615

Wolf Jeffrey L., David Siegel, Hartmut Goldschmidt, Katharine Hazell, Priscille M. Bourquelot, Bourras R. Bengoudifa, Jeffrey Matous, Ravi Vij, Margarida de Magalhaes-Silverman, Rafat Abonour, Kenneth C. Anderson & Sagar Lonial, Phase II trial of the pan-deacetylase inhibitor panobinostat as a single agent in advanced relapsed/refractory multiple myeloma, *Leukemia & Lymphoma*, September 2012; 53(9): 1820–1823

Xu Song, Kim De Veirman, Holly Evans, Gaia Cecilia Santini, Isabelle VandeBroek, Xavier Leleu, Ann De Becker, Ben Van Camp, Peter Croucher, Karin Vanderkerken, and Ivan Van Riet. Effect of the HDAC inhibitor vorinostat on the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in vitro and bone formation in vivo. *Acta Pharmacol Sin*. 2013 May; 34(5): 699–709

Yee Andrew J. and Noopur S. Raje, Panobinostat and Multiple Myeloma in 2018, *Oncologist*. 2018 May; 23(5): 516–517

Zhang L, Ma YP, Jia G, Lu YJ, Zhang L, Lu H, Chang MX. Inhibitory effect of histone deacetylase inhibitor LBH589 on multiple myeloma MM1R cells in vitro. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2012 Oct;20(5):1122-6

#### **Από internet:**

Θεραπεία, πολλαπλούν μέλωμα. Εύρεση στις 2 Ιανουαρίου 2019 στην ιστοσελίδα <http://myeloma.med.uoa.gr/httpmyelomameduoa.gr/h-8erapeia-toy-pollaploy-myelomatos.html> Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο <http://www.google.gr>

Καρκίνος, Wikipedia. Εύρεση στις 29 Νοεμβρίου 2018 στην ιστοσελίδα [/https://el.wikipedia.org/wiki/καρκίνος](https://el.wikipedia.org/wiki/καρκίνος) . Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο [:http://www.google.gr](http://www.google.gr)

Πολλαπλού μέλωμα. Εύρεση στις 29 Νοεμβρίου 2018 στην ιστοσελίδα <https://www.iatropedia.gr/ygeia/pollaplo-myeloma-symptomata-o-yroulos-karkinos-pou-troei-ta-osta-vid/80132>. Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο: <http://www.google.gr>

Πολλαπλούν μέλωμα. Εύρεση στις 29 Νοεμβρίου 2018 στην ιστοσελίδα <https://www.onmed.gr/ygeia/story/307854/pollaploun-mueloma-ta-upoula-sumptomata-kai-i-prognosi> . Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο <http://www.google.gr>

Πολλαπλούν μέλωμα. Εύρεση στις 29 Νοεμβρίου 2018 στην ιστοσελίδα <https://www.iatronet.gr/ygeia/aimatologia/article/43343/pollaployn-myelwma-kai-psyxiki-ygeia.html>. Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο <http://www.google.gr>

Myeloma. Εύρεση στις 29 Νοεμβρίου 2018 στην ιστοσελίδα <http://myeloma-euronet.lhrm.de/gr/multiple-myeloma/faq.php> Αναζήτηση στο δικτυακό τόπο <http://www.google.gr>

Multiple myeloma, Wikipedia. Εύρεση στις 29 Νοεμβρίου 2018 στην ιστοσελίδα [https://en.wikipedia.org/wiki/Multiple\\_myeloma](https://en.wikipedia.org/wiki/Multiple_myeloma) Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο <http://www.google.gr>

Multiple myeloma. Εύρεση στις 29 Νοεμβρίου 2018 στην ιστοσελίδα <https://www.cancer.org/cancer/multiple-myeloma/treating.html> Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο <http://www.google.gr>

Vorinostat. Εύρεση στις 2 Ιανουαρίου 2019 στην ιστοσελίδα <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/vorinostat> Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο <http://www.google.gr>

Vorinostat, Wikipedia. Εύρεση στις 2 Ιανουαρίου 2019 στην ιστοσελίδα <https://en.wikipedia.org/wiki/Vorinostat> Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο <http://www.google.gr>

World Cancer Report 2014. World Health Organization. 2014, section 2