



Agencija za kvalitetu i
akreditaciju u zdravstvu
i socijalnoj skrbi

Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije

Daratumumab (Darzalex) u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom ili bortezomibom i deksametazonom, za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju: Procjena zdravstvene tehnologije, Broj 25/2018.

Studeni 2018. godine



Naziv: Daratumumab (Darzalex) u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom ili bortezomibom i deksametazonom, za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju: Procjena zdravstvene tehnologije, Broj 25/2018.

Vrsta dokumenta: Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA)

Autori: Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije, Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi

*E. mirjana.huic@aaz.hr

Iskaz sukoba interesa: Bez sukoba interesa

Agencija (Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije) preuzima punu odgovornost za sadržaj i oblik ovog dokumenta.

Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi

Planinska 13, 10000 Zagreb, Croatia

P. +385 1 640 7777, F. +385 1 640 7778, E. aaz@aaz.hr

Sadržaj

Sažetak	4
I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj	7
II Procjena zdravstvene tehnologije: Daratumumab u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom ili bortezomibom i deksametazonom, za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju	9
1. Uvod i metode	9
2. Opis zdravstvene tehnologije: daratumumab	9
3. Bolest u kojoj se primjenjuje zdravstvena tehnologija	17
3.1. Multipli mijelom (MM)	17
3.2. Podatci o morbiditetu i mortalitetu	18
3.3. Liječenje multiplog mijeloma	20
4. Klinička učinkovitost, sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života	26
4.1. Sustavni pregledi s/bez meta-analize	26
4.2. Randomizirana kontrolirana ispitivanja, engl. Randomized Controlled Trials (RCTs)	34
4.3. Studije u tijeku	36
5. Troškovi i ekonomske analize	36
5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu	36
5.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza	38
5.3. Hrvatska	39
6. Organizacijski, legalni i etički aspekti	40
7. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA publikacije	41
8. Zaključak i preporuke	44
9. Literatura	46
Dodatak I Procjene GLOBOCAN-a - Grafički prikaz	48
Dodatak II Kliničke studije u tijeku	53

Sažetak

Daratumumab je IgG1k humano monoklonsko protutijelo koje se veže za protein CD38, koji se u velikoj mjeri eksplicira na površini tumorskih stanica multiplog mijeloma, a u različitoj mjeri i na drugim vrstama stanica i tkiva. Protein CD38 ima više funkcija, kao što su receptorom posredovana adhezija, signalizacija i enzimska aktivnost. Vezivanjem na CD38 na stanicama multiplog mijeloma daratumumab potiče imunosti sustav da ubija stanice raka.

Daratumumab je odobren u terapijskim indikacijama:

U kombinaciji s bortezumibom, melfalanom i prednizonom za liječenje odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji nisu prikladni za autolognu transplantaciju matičnih stanica.

Kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom čija je prethodna terapija uključivala inhibitor proteasoma i imunomodulator i kojima je bolest progredirala tijekom posljednje terapije.

U kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom, ili bortezumibom i deksametazonom, za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju.

Najčešće nuspojave ($\geq 20\%$) bile su reakcije na infuziju, umor, mučnina, proljev, mišićni spazmi, pireksija, kašalj, neutropenija, trombocitopenija, anemija, periferna senzorna neuropatija i infekcija gornjih dišnih putova. Ozbiljne nuspojave bile su pneumonija, infekcija gornjih dišnih putova, plućni edem, gripa, pireksija, proljev i atrijska fibrilacija.

Europska agencija za lijekove (EMA) zaključila je da koristi od lijeka daratumumaba nadmašuju s njim povezane rizike te da lijek može biti odobren za primjenu u Europskoj uniji. Primjena lijeka u kombinaciji s deksametazonom i lenalidomidom ili bortezumibom također se pokazala učinkovitom u bolesnika koji su prethodno primali drugu terapiju protiv multiplog mijeloma. Mogućnosti liječenja bolesnika s multiplim mijelomom ograničene su, a daratumumab predstavlja alternativno rješenje jer u odnosu na postojeće oblike liječenja ima drugačiji način djelovanja. Smatra se da su nuspojave lijeka prihvatljive te da ih je moguće kontrolirati. Lijek Darzalex dobio je uvjetno odobrenje za stavljanje u promet koje vrijedi na prostoru EU-a od 20. svibnja 2016. To je odobrenje pretvoreno u potpuno odobrenje za stavljanje u promet 28. travnja 2017. Multipli mijelom je rijetka bolest, a Darzalex je dobio status „lijeka za rijetku bolest“ od 17. srpnja 2013.

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje zatražio je procjenu zdravstvene tehnologije, lijeka daratumumaba (Darzalex), nakon zaprimljenog prijedloga nositelja odobrenja, Janssen-Cilag International N.V. (zastupan po ovlaštenom predstavniku Johnson & Johnson S.E.d.o.o.) za stavljanjem lijeka daratumumaba (Darzalex) na Osnovnu listu lijekova i Popis posebno skupih lijekova. Nositelj odobrenja je predložio sljedeću smjernicu za primjenu lijeka: „Darzalex (daratumumab) u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom ili bortezumibom i deksametazonom, za liječenje odraslih bolesnika s multiplim

mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju.“ Odobravaju se 4 ciklusa liječenja. Nastavak liječenja je moguć isključivo kod pozitivnog tumorskog odgovora na provedeno liječenje (potpun odgovor, vrlo dobar djelomičan odgovor, djelomičan odgovor ili stabilna bolest). Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove.“

Multipli mijelom (MM) je zloćudna novotvorevina zrelih B limfocita. Plazma stanice su najzrelije stanice krvotvornog sustava nastale diferencijacijom limfocita B. Sazrijevanje B limfocita je povezano s programiranom preraspodjelom DNA sekvenci u procesu kodiranja strukture zrelih imunoglobulina.

U normalnim okolnostima, izlaganje antigenu specifičnom za površinski imunoglobulin potiče sazrijevanje i proliferaciju plazma stanica. Svaka plazma stanica stvara samo jednu vrstu imunoglobulina i u tijelu se stvara mnoštvo imunoglobulina koji se međusobno razlikuju. U multiplom mijelomu dolazi do gubitka kontrole nad tim procesom. Nekontroliranom proliferacijom klona genski izmijenjenih zloćudnih plazma stanica, koje proizvode samo jednu vrstu protutijela (imunoglobulina), dolazi do prekomjernog stvaranja istog proteina (imunoglobulina), tzv. monoklonskog (M) proteina ili paraproteina, odnosno velikih količina identičnih i neučinkovitih protutijela ili dijelova protutijela. Mijelom zahvaća više područja u tijelu unutar kostiju s aktivnom koštanom srži i stoga se naziva multiplim.

ESMO kliničke smjernice (2017.) navode značajnu učinkovitost daratumumaba u prvom i u daljnim recidivima u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom [II, A] ili lenalidomidom i deksametazonom [II, A]. Obje trostruke kombinacije povećavaju preživljenje bez progresije bolesti. U podmaklim slučajevima multiplog mijeloma, odobreno je liječenje pomalidomid plus niska doza deksametazona i daratumumab.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology kliničke smjernice (V4.2018.) navode poželjna liječenja za prethodno liječeni multipli mijelom kombinacije daratumumab/bortezomib/dexametazon i daratumumab/lenalidomid/ dexametazon, a u druga preporučena liječenja svrstani su daratumumab i kombinacija daratumumab/pomalidomid/dexametazon.

Klinička učinkovitost i sigurnost

Terapija lijekom daratumumabom u kombinaciji s deksametazonom i lenalidomidom ili bortezomibom bila je predmet drugih dvaju glavnih ispitivanja kojima su bili obuhvaćeni bolesnici u kojih se nakon terapije drugim lijekovima multipli mijelom vratio ili bolesnici nisu reagirali na terapiju. Glavno mjerilo djelotvornosti bilo je vrijeme koje su bolesnici živjeli bez pogoršanja bolesti (preživljenje bez progresije bolesti). U prvom od tih ispitivanja, kojim je bilo obuhvaćeno 569 bolesnika, 78 % bolesnika koji su primali daratumumab u kombinaciji s deksametazonom i lenalidomidom tijekom 18 mjeseci živjelo je bez pogoršanja bolesti, u odnosu na 52 % bolesnika koji su primali deksametazon i lenalidomid. U drugom ispitivanju, kojim je bilo obuhvaćeno 498 bolesnika, 61 % bolesnika koji su primali daratumumab u kombinaciji s deksametazonom i bortezomibom tijekom 12 mjeseci živjelo je bez pogoršanja bolesti, u odnosu na 27 % bolesnika koji su primali deksametazon s bortezomibom. Najčešće nuspojave lijeka daratumumaba (koje se mogu javiti u otprilike 1 na 2 osobe) su reakcije na infuziju kao što su problemi s disanjem, kašalj, hunjavica ili začepljen nos, nadraženo grlo, mučnina (slabost), povraćanje i zimica. Ostale

česte nuspojave (javljaju se u najmanje 1 na 5 bolesnika) su umor, vrućica, mučnina (slabost), proljev, grčevi u mišićima, infekcije gornjih dišnih putova (kao što su infekcije nosa i grla), neutropenija (smanjenje razine neutrofila, vrste bijelih krvnih stanica), anemija (smanjenje broja crvenih krvnih stanica), trombocitopenija (smanjenje broja krvnih pločica) i periferna senzorna neuropatija (oštećenja živaca u rukama i nogama).

Nedavno objavljene meta analize kliničke učinkovitosti i sigurnosti pokazale su da je liječenje monoklonalnim antitijelima u kombinaciji s bortezumibom ili lenalidomidom plus deksametazon rezultiralo boljim ishodima za omjere rizika (engl. Hazard ratios, HRs), preživljavanje bez progresije bolesti (engl. Progression-free survival, PFS) i ukupno preživljenje (engl. Overall survival, OS), omjere rizika (engl. Risk ratios, RR) za potpuni odgovor (engl. Complete response, CR), vrlo dobar djelomični odgovor (engl. Very good partial response, VGPR), ukupni odgovor (engl. Overall response, OR), progresivna bolest plus stabilna bolest (engl. Progressive disease plus stable disease, PD + SD) i uobičajene neželjene događaje najmanje 3. stupnja (engl. Grade 3 adverse events) u odnosu na inhibitore histonske deacetilaze (HDACi). Daratumumab plus bortezumib ili lenalidomid i deksametazon mogu značajno poboljšati PFS u usporedbi s HDACi plus bortezumib ili lenalidomid i deksametazon uz najmanji rizik od smrti. Trojna terapija s daratumumabom (daratumumab, lenalidomid i deksametazon) bila je superiornija od ostalih trojnih terapija za liječenje, a monoterapija daratumumabom je bila učinkovitija od bilo kojeg pojedinačnog lijeka u bolesnika s poteškoćom u prethodno liječenom multiplom mijelomu.

Troškovna učinkovitost

Ekonomске analize samo su dio HTA procjena. Provode se nakon dokaza relativne kliničke učinkovitosti i sigurnosti. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti zbog nepostojanja stručnjaka za iste. Zbog nedostatnog zakonskog okvira i nedostatnih financijskih sredstva nije moguće angažirati niti međunarodne stručnjake za provedbu istih.

Rezultati primarnih ekonomskih analiza drugih zemalja nisu primijenjivi na razini Hrvatske. Naime rezultati primarnih analiza troškovne učinkovitosti različiti su ovisno o državama gdje su navedene analize provedene, a prema granicama isplativosti određene države.

Regulatorni okvir u Hrvatskoj omogućava sklapanje posebnog ugovora između podnositelja prijedloga (za stavljanje lijeka na liste lijekova HZZO-a i na popis posebno skupih lijekova) i HZZO-a kojim se uređuju odnosi financiranja za taj lijek.

Preporuka je staviti lijek daratumumab (Darzalex) na Osnovnu listu lijekova i Popis posebno skupih lijekova, sa sljedećom smjernicom za primjenu lijeka: „Darzalex (daratumumab) u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom ili bortezumibom i deksametazonom, za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju. Odobravaju se 4 ciklusa liječenja. Nastavak liječenja je moguć isključivo kod pozitivnog tumorskog odgovora na provedeno liječenje (potpun odgovor, vrlo dobar djelomičan odgovor, djelomičan odgovor ili stabilna bolest). Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove.“ Regulatorni okvir u Hrvatskoj omogućava sklapanje posebnog ugovora između podnositelja prijedloga (za stavljanje lijeka na liste lijekova HZZO-a i na popis posebno skupih lijekova) i HZZO-a kojim se uređuju odnosi financiranja za taj lijek.

I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

Procjena zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

Procjena zdravstvenih tehnologija je multidisciplinarnan, stručan, nepristran, objektivan, temeljen na principima medicine utemeljene na dokazima, i transparentan proces procjene kliničke učinkovitosti i sigurnosti, uz ekonomsku analizu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija (*lijekova, medicinskih proizvoda, kiruških procedura, dijagnostičkih postupaka, kao i ostalih tehnologija s područja prevencije, dijagnostike, liječenja i rehabilitacije*), u usporedbi s najboljom postojećom (tzv. zlatnim standardom) ili ukoliko takva ne postoji, s trenutačnom, uobičajenom praksom, uzimajući u obzir etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

Osnovni cilj procjene zdravstvenih tehnologija davanje je nepristrane, stručne, objektivne i transparentne *preporuke* o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici, engl. *Evidence-based health care policy and decision-making*, dakle na razini Ministarstva zdravlja, Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje i uprava bolnica.

Procjena zdravstvene tehnologije može se odnositi na: procjenu jedne tehnologije za jednu indikaciju (engl. *Single Technology Assessment, STA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom, te na procjenu više tehnologija za jednu indikaciju ili jedne tehnologije za više indikacija (engl. *Multiple Technology Assessment, MTA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom.

Završni proizvod procjene zdravstvenih tehnologija predstavlja pisani dokument koji u punom opsegu sadržava slijedeće domene: opis zdravstvenog problema i njegovo liječenje, opis nove zdravstvene tehnologije, kliničku učinkovitost, sigurnost, troškove i ekonomsku evaluaciju, u usporedbi s dosad najboljom postojećom, uz etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

Procjena zdravstvenih tehnologija jedna je od djelatnosti Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, propisana Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite i socijalne skrbi (NN 124/11). Navedenim zakonom definirana je uloga Agencije u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; „...provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija, vodi bazu podataka procijenjenih zdravstvenih tehnologija, uspostavlja sustav za procjenu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija, predlaže ministru nadležnom za zdravstvo pravilnik o procjeni zdravstvenih tehnologija, provodi trajnu edukaciju svih sudionika u procesu izrade procjene zdravstvenih tehnologija, surađuje s pravnim i fizičkim osobama na području procjene zdravstvenih tehnologija, ostvaruje međunarodnu suradnju na području procjene zdravstvenih tehnologija, osigurava bazu podataka vezano uz procjenjivanje medicinskih tehnologija.“ Potpuni pravni okvir procesa procjene zdravstvenih tehnologija bit će određen budućim Pravilnikom o procjeni zdravstvenih tehnologija koji donosi ministar nadležan za zdravstvo na prijedlog Agencije.

U suradnji Službe za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije i članova multidisciplinarnе Radne grupe za procjenu zdravstvenih tehnologija napisane su Hrvatske smjernice za procjenu zdravstvenih tehnologija, na engleskom jeziku „The Croatian Guideline for Health Technology Assessment

Process and Reporting” objavljene u veljači 2011. godine na web stranicama Agencije, <http://aaz.hr/hr/procjena-zdravstvenih-tehnologija/smjernice>. Navedene Smjernice dopunjavat će se, mijenjati i prilagođavati sukladno budućim promjenama zakonskog okvira za procjenu zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj, eventualnim znanstvenim metodološkim promjenama, kao i saznanjima i iskustvima tijekom praktičnog procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj.

Sukladno gore navedenom, djelatnosti na području procjene zdravstvenih tehnologija na nacionalnoj i međunarodnoj razini od listopada 2009. provodi Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije (Služba za HTA) Agencije.

Na zamolbu Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje izrađen je ovaj dokument završne procjene.

II Procjena zdravstvene tehnologije:

1. Uvod i metode

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje zatražio je procjenu zdravstvene tehnologije, lijeka daratumumaba (Darzalex), nakon zaprimljenog prijedloga nositelja odobrenja, Janssen-Cilag International N.V. (zastupan po ovlaštenom predstavniku Johnson & Johnson S.E.d.o.o.) za stavljanjem lijeka daratumumaba (Darzalex) na Osnovnu listu lijekova i Popis posebno skupih lijekova. Nositelj odobrenja je predložio sljedeću smjernicu za primjenu lijeka: „Darzalex (daratumumab) u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom ili bortezomibom i deksametazonom, za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju.“ Odobravaju se 4 ciklusa liječenja. Nastavak liječenja je moguć isključivo kod pozitivnog tumorskog odgovora na provedeno liječenje (potpun odgovor, vrlo dobar djelomičan odgovor, djelomičan odgovor ili stabilna bolest). Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove.“

Temeljem zamolbe Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje zaprimljene putem pošte 6. lipnja 2018. godine (Predmet: Prijedlog za izmjenu i dopunu Liste lijekova, KLASA: 530-02/18-01/140, URBROJ: 338-01-12-18-02, od 4. lipnja 2018. g.), Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije pripremila je ovaj završni dokument navedene procjene te preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik.

Napominjemo kako je ova procjena i završni dokument procjene zdravstvene tehnologije pripremljen tijekom uspostave procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj, uz još uvijek nedostatan zakonski okvir, nedostatne ljudske kapacitete u Službi i nedostatna financijska sredstva. Ekonomske analize samo su dio HTA procjena. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti radi nepostojanja stručnjaka za iste. U RH zakonski je obvezna samo studija utjecaja na proračun Zavoda (engl. BIA), koja se inače provodi tek nakon prethodno učinjene primarne potpune ekonomske analize (CEA ili CUA).

Sukladno Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija, već objavljeni dokumenti procjene zdravstvenih tehnologija, kritički su procijenjeni i nadopunjeni rezultatima studija novijeg datuma (posljednji pregled Baza podataka, s posebnim osvrtom na kliničke smjernice učinjen je u studenom 2018.): randomiziranih kontroliranih ispitivanja, kliničkih istraživanja, ekonomskih analiza, uz prilagodbu na nacionalnu razinu.

U svrhu dobivanja službenih podataka potrebnih za navedenu procjenu u Republici Hrvatskoj podaci o lijeku preuzeti su iz EPAR-a, SmPC-a objavljenih na službenim web stranicama EMA-e, <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

2. Opis zdravstvene tehnologije: daratumumab

Daratumumab je IgG1k humano monoklonsko protutijelo koje se veže za protein CD38, koji se u velikoj mjeri eksplicira na površini tumorskih stanica multiplog mijeloma, a u različitoj mjeri i na drugim vrstama stanica i tkiva. Protein CD38 ima više funkcija, kao što su receptorom posredovana adhezija, signalizacija i enzimska aktivnost. Vezivanjem na CD38 na stanicama multiplog mijeloma daratumumab potiče imunosni sustav da ubija stanice raka.

Daratumumab je odobren u terapijskim indikacijama:

U kombinaciji s bortezomibom, melfalanom i prednizonom za liječenje odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji nisu prikladni za autolognu transplantaciju matičnih stanica.

Kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom čija je prethodna terapija uključivala inhibitor proteasoma i imunomodulator i kojima je bolest progredirala tijekom posljednje terapije.

U kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom, ili bortezomibom i deksametazonom, za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju.

Europska agencija za lijekove (EMA) zaključila je da koristi od lijeka daratumumaba nadmašuju s njim povezane rizike te da lijek može biti odobren za primjenu u Europskoj uniji. Primjena lijeka u kombinaciji s deksametazonom i lenalidomidom ili bortezomibom također se pokazala učinkovitom u bolesnika koji su prethodno primali drugu terapiju protiv multiplog mijeloma. Mogućnosti liječenja bolesnika s multiplim mijelomom ograničene su, a daratumumab predstavlja alternativno rješenje jer u odnosu na postojeće oblike liječenja ima drugačiji način djelovanja. Smatra se da su nuspojave lijeka prihvatljive te da ih je moguće kontrolirati.

Lijek Darzalex dobio je uvjetno odobrenje za stavljanje u promet koje vrijedi na prostoru EU-a od 20. svibnja 2016. To je odobrenje pretvoreno u potpuno odobrenje za stavljanje u promet 28. travnja 2017.

Multipli mijelom je rijetka bolest, a Darzalex je dobio status „lijeka za rijetku bolest” od 17. srpnja 2013.

Lijek se primjenjuje intravenskom infuzijom (drip). Preporučena doza je 16 mg po kilogramu tjelesne težine. U bolesnika u kojih nakon liječenja drugim lijekovima nije došlo do poboljšanja ili se bolest vratila, Darzalex se primjenjuje jedanput tjedno osam puta, nakon čega slijedi jedna doza svaka dva tjedna osam puta i zatim jedna doza svaka četiri tjedna sve dok bolesnik ima koristi od lijeka. Ako se Darzalex primjenjuje u kombinaciji s bortezomibom, daje se jedanput tjedno tijekom prvih devet tjedana, nakon čega slijedi jedna doza svaka tri tjedna pet puta i zatim jedna doza svaka četiri tjedna. Darzalex se izdaje samo na liječnički recept, a treba ga davati zdravstveni radnik u ustanovi gdje je oprema za reanimaciju bolesnika odmah dostupna.

Sažetak podataka za DARZALEX 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju prema Europskoj agenciji za lijekove (engl. European Medicines Agency - EMA) (zanovljeno 1.08.2018.)

Naziv	
DARZALEX 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju	
Aktivna tvar	daratumumab
Farmaceutski oblik	Koncentrat za otopinu za infuziju. Otopina je bezbojna do žuta.

Farmakoterapijska skupina:	Antineoplastici, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L01XC24
Mehanizam djelovanja	<p>Daratumumab je humano monoklonsko IgG1k protutijelo protiv CD38 antigena proizvedeno u staničnoj liniji sisavaca (jajnik kineskog hrčka [engl. <i>chinese hamster ovary</i>, CHO]) tehnologijom rekombinantne DNK.</p> <p>Daratumumab je IgG1k humano monoklonsko protutijelo koje se veže za protein CD38, koji se u velikoj mjeri eksplicira na površini tumorskih stanica multiplog mijeloma, a u različitoj mjeri i na drugim vrstama stanica i tkiva. Protein CD38 ima više funkcija, kao što su receptorom posredovana adhezija, signalizacija i enzimska aktivnost.</p> <p>Pokazalo se da daratumumab in vivo snažno inhibira rast tumorskih stanica koje ekspliciraju CD38. Ispitivanja in vitro pokazala su da daratumumab može koristiti veći broj izvršnih (efektorskih) funkcija, što dovodi do imunoso posredovane smrti tumorske stanice. Ta ispitivanja ukazuju na to da kod zloćudnih tumora koji ekspliciraju CD38 daratumumab može inducirati lizu tumorske stanice putem citotoksičnosti ovisne o komplementu, stanično posredovane citotoksičnosti ovisne o protutijelima i stanične fagocitoze ovisne o protutijelima. Podskupina supresorskih stanica mijeloidnog porijekla (CD38+MDSCs), regulatornih T stanica (CD38+Tregs) i B stanica (CD38+Bregs) smanjile su se za daratumumabom posredovanu lizu stanica. Poznato je da T-stanice (CD3+, CD4+ i CD8+) također ekspliciraju CD38 ovisno o stupnju razvoja i razini aktivacije. Kod liječenja daratumumabom primijećena su značajna povećanja apsolutnog broja CD4+ i CD8+ T-stanica i postotka limfocita u perifernoj punoj krvi i koštanoj srži. Uz to, sekvenciranje DNK za receptor T-stanica potvrdilo je da se kod liječenja daratumumabom povećava klonalnost T-stanica, što ukazuje na imunomodulacijske učinke koji bi mogli pridonijeti kliničkom odgovoru.</p> <p>Daratumumab je inducirao apoptozu in vitro nakon križnog povezivanja posredstvom Fc receptora. Uz to, daratumumab je modulirao enzimsku aktivnost proteina CD38 inhibirajući aktivnost enzima ciklaze i stimulirajući aktivnost hidrolaze. Značaj tih učinaka in vitro u kliničkim uvjetima i njihove implikacije na rast tumora nisu dobro razjašnjene.</p>
Terapijske indikacije	<p>U kombinaciji s bortezomibom, melfalanom i prednizonom za liječenje odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji nisu prikladni za autolognu transplantaciju matičnih stanica.</p> <p>Kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim i refraktornim multiplim mijelomom čija je prethodna terapija uključivala inhibitor proteasoma i imunomodulator i kojima je bolest progredirala tijekom posljednje terapije.</p> <p>U kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom, ili bortezomibom i deksametazonom, za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju.</p>
Kontraindikacije	Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari.

Doziranje i način primjene	DARZALEX mora primijeniti zdravstveni radnik u okruženju u kojem je dostupna oprema za reanimaciju.
Doziranje	<p>Prije i nakon infuzije potrebno je primijeniti lijekove za smanjivanje rizika od reakcija na infuziju daratumumaba.</p> <p>Uobičajeno doziranje u monoterapiji i u kombinaciji s lenalidomidom (režim 4-tjednog ciklusa): Preporučena doza lijeka DARZALEX je 16 mg/kg tjelesne težine, a primjenjuje se kao intravenska infuzija prema rasporedu primjene navedenom u SmPC-u te tekstu u nastavku.</p>

Relapsni/refraktorni multipli mijelom

Doziranje i način primjene

Uobičajeni raspored primjene lijeka DARZALEX u monoterapiji i u **kombinaciji s lenalidomidom** (režim 4-tjednog ciklusa)

Tjedan	Raspored
1. – 8. tjedan	Svaki tjedan (ukupno 8 doza)
9. – 24. tjedan ^a	Svaka dva tjedna (ukupno 8 doza)
25. tjedan i nadalje do progresije bolesti ^b	Svaka četiri tjedna

^aPrva doza iz perioda primjene svaka 2 tjedna daje se u 9. tjednu

^bPrva doza iz perioda primjene svaka 4 tjedna daje se u 25. tjednu

Promijenjeni raspored primjene kod **kombinacije s bortezomibom** (režim 3-tjednog ciklusa):

Preporučena doza lijeka DARZALEX je 16 mg/kg tjelesne težine primijenjeno kao intravenska infuzija prema sljedećem rasporedu primjene navedenom u nastavku:

Promijenjeni raspored primjene lijeka DARZALEX kod kombinacije s bortezomibom (režim 3-tjednog ciklusa)

Tjedan	Raspored
1. – 8. tjedan	Svaki tjedan (ukupno 9 doza)
9. – 24. tjedan ^a	Svaka dva tjedna (ukupno 5 doza)
25. tjedan i nadalje do progresije bolesti ^b	Svaka četiri tjedna

^aPrva doza iz perioda primjene svaka 3 tjedna daje se u 10. tjednu

^b Prva doza iz perioda primjene svaka 4 tjedna daje se u 25. tjednu

Brzine infuzije

Nakon razrjeđivanja, infuziju lijeka DARZALEX treba primijeniti intravenski uz početnu brzinu navedenu u nastavku. Postupno povećavanje brzine infuzije treba razmotriti samo ako nisu prisutne reakcije na infuziju.

Brzina infuzije lijeka DARZALEX

	Volumen razrijeđene otopine	Početna brzina infuzije (prvi sat)	Koraci pri povećanju brzine infuzije ^a	Najveća brzina infuzije
Prva infuzija	1000 ml	50 ml/h	50 ml/h svakih sat vremena	200 ml/h
Druga infuzija ^b	500 ml	50 ml/h	50 ml/h svakih sat vremena	200 ml/h
Sljedeće infuzije ^c	500 ml	100 ml/h	50 ml/h svakih sat vremena	200 ml/h

^a Postupno povećavanje brzine infuzije treba razmotriti samo ako nisu prisutne reakcije na infuziju.

^b Volumen razrijeđene otopine od 500 ml treba koristiti samo ako nema reakcija povezanih s infuzijom ≥ 1 . stupnja tijekom prva 3 sata prve infuzije. Inače, nastavite koristiti volumen razrijeđene otopine od 1000 ml i upute za prvu infuziju. ^c Promijenjenu početnu brzinu za sljedeće infuzije (tj. treću infuziju i ostale nakon nje) treba koristiti samo ako u prve dvije infuzije nije bilo reakcija povezanih s infuzijom ≥ 1 . stupnja tijekom primjene infuzije konačnom brzinom ≥ 100 ml/sat. U suprotnom, koristite upute za drugu infuziju.

Zbrinjavanje reakcija na infuziju

Prije liječenja lijekom DARZALEX potrebno je primijeniti lijekove za smanjenje rizika od reakcija na infuziju. U slučaju reakcije na infuziju bilo kojeg stupnja/težine, infuzija lijeka DARZALEX mora se odmah prekinuti, a simptomi zbrinuti. Zbrinjavanje reakcija na infuziju može zahtijevati smanjenje brzine infuzije ili obustavu liječenja lijekom DARZALEX na način opisan u nastavku: Reakcija 1. ili 2. stupnja (blaga do umjerena): Nakon nestanka simptoma reakcije, infuziju treba nastaviti brzinom koja je najmanje upola manja od one pri kojoj je nastupila reakcija na infuziju. Ako se kod bolesnika ne pojave daljnji simptomi reakcije na infuziju, njezina se brzina može ponovo povećavati u koracima i intervalima koji su klinički prikladni, sve do najveće brzine od 200 ml/sat.; Reakcija 3. stupnja (teška): Nakon nestanka simptoma reakcije, može se razmotriti ponovno uvođenje infuzije, brzinom koja mora biti najmanje upola manja od one pri kojoj je nastupila reakcija. Ako se kod bolesnika ne pojave dodatni simptomi, brzina infuzije može se ponovo povećavati u prikladnim koracima i intervalima (Tablica 3). Prethodno opisan postupak treba ponoviti u slučaju ponovnog nastupa simptoma 3. stupnja. Nakon trećeg ponavljanja reakcije na infuziju 3. ili većeg stupnja, liječenje lijekom DARZALEX mora se trajno obustaviti.; Reakcija 4. stupnja (opasna po život): Trajno obustaviti liječenje lijekom DARZALEX.

Propuštena(e) doza(e)

Ako bolesnik propusti planiranu dozu lijeka DARZALEX, ona se mora primijeniti što je prije moguće, a raspored primjene potrebno je sukladno tome prilagoditi kako bi se održao potreban razmak između doza.

Promjene doze

Smanjenja doza lijeka DARZALEX se ne preporučuju. U slučaju hematološke toksičnosti može biti potrebna odgoda primjene radi oporavka broja krvnih stanica.

Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije na infuziju

Reakcije na infuziju prijavljene su u približno polovici svih bolesnika liječenih lijekom DARZALEX. Takve bolesnike treba nadzirati tijekom čitave infuzije i u razdoblju nakon infuzije. Većina reakcija na infuziju nastupila je tijekom prve infuzije. Četiri posto (4%) svih bolesnika doživjelo je reakciju na infuziju tijekom više od jedne infuzije. Pojavile su se teške reakcije, uključujući bronhospazam, hipoksiju, dispneju, hipertenziju, edem larinksa i plućni edem. Simptomi su pretežno uključivali kongestiju nosa, kašalj, nadraženost grla, zimicu, povraćanje i mučninu. Manje česti simptomi bili su piskanje u plućima, alergijski rinitis, pireksija, nelagoda u prsnom košu, pruritus i hipotenzija. Radi smanjenja rizika od reakcije na infuziju, prije liječenja lijekom DARZALEX bolesnici moraju primiti premedikaciju antihistaminicima, antipireticima i kortikosteroidima. Infuziju lijeka DARZALEX potrebno je privremeno prekinuti u slučaju nastupa reakcije na infuziju bilo koje težine. Po potrebi treba uvesti medicinsko zbrinjavanje/potporno liječenje reakcija na infuziju. Pri ponovnom uvođenju infuzije potrebno je smanjiti njezinu brzinu.

Radi smanjenja rizika odgođenih reakcija na infuziju, svim se bolesnicima nakon infuzije lijeka DARZALEX moraju dati oralni kortikosteroidi. Osim toga, u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti u anamnezi potrebno je razmotriti postinfuzijsku primjenu lijekova (npr. inhalacijskih kortikosteroida, kratkodjelujućih i dugodjelujućih bronhodilatatora) za zbrinjavanje respiratornih komplikacija, ako se pojave.

Liječenje lijekom DARZALEX mora se trajno obustaviti u slučaju po život opasnih reakcija na infuziju.

Neutropenija/trombocitopenija

DARZALEX može pogoršati neutropeniju i trombocitopeniju induciranu osnovnim liječenjem. Tijekom liječenja periodično treba kontrolirati kompletnu krvnu sliku prema uputama proizvođača lijekova za osnovnu terapiju. Pratiti bolesnike s neutropenijom zbog moguće pojave znakova infekcije. Možda će biti potrebno odgoditi primjenu lijeka DARZALEX radi oporavka broja krvnih stanica. Ne preporučuje se smanjenje doze lijeka DARZALEX. Razmotrite primjenu potpornih mjera uz transfuzije ili faktore rasta.

Interferencija s indirektnim antiglobulinskim testom (indirektan Coombsov test)

Daratumumab se veže za CD38, koji se u malim količinama nalazi na crvenim krvnim stanicama (eritrocitima) te može dovesti do pozitivnog nalaza indirektnog Coombsova testa. Pozitivan nalaz indirektnog Coombsova testa uzrokovan djelovanjem daratumumaba može potrajati do 6 mjeseci nakon posljednje infuzije daratumumaba. Treba napomenuti da daratumumab vezan za eritrocite može otežati detekciju protutijela na manje značajne antigene u bolesnikovu serumu. Nema utjecaja na određivanje bolesnikove krvne grupe (ABO) ni Rh faktora. Prije početka liječenja daratumumabom treba učiniti tipizaciju i probir bolesnika. Prema lokalnoj praksi prije početka liječenja daratumumabom može se uzeti u obzir fenotipizacija. Daratumumab ne utječe na genotipizaciju eritrocita, te se ona može provesti u svakom trenutku. U slučaju planirane transfuzije, potrebno je obavijestiti centre za transfuziju krvi o toj interferenciji s nalazima indirektnog antiglobulinskog testa. Ako je potrebna hitna transfuzija, mogu se

primijeniti ABO/RhD-kompatibilni eritrociti za koje nije provedena križna proba, u skladu s praksom lokalne banke krvi.

Interferencija s određivanjem potpunog odgovora

Daratumumab je humano IgG kapa monoklonsko protutijelo koje se može otkriti i testom elektroforeze serumskih proteina (SPE) i testom imunofiksacije (IFE), koji se koriste za kliničko praćenje endogenih M proteina. Ova interferencija može utjecati na određivanje potpunog odgovora i progresiju bolesti u nekih bolesnika s IgG kapa mijeloma proteinom.

Pomoćne tvari

Jedna bočica lijeka DARZALEX od 5 ml sadrži 0,4 mmol (9,3 mg) natrija, a jedna bočica od 20 ml sadrži 1,6 mmol (37,3 mg) natrija. O tome treba voditi računa u bolesnika na dijeti s ograničenim unosom natrija.

Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Budući da je daratumumab IgG1 κ monoklonsko protutijelo, nije vjerojatno da će izlučivanje daratumumaba u neizmijenjenu obliku putem bubrega i njegov metabolizam posredovan jetrenim enzimima činiti važne putove eliminacije. Stoga se ne očekuje da će varijacije enzima koji metaboliziraju lijekove utjecati na eliminaciju daratumumaba. Zbog velikog afiniteta vezanja za jedinstven epitop na proteinu CD38, ne očekuje se da će daratumumab izmijeniti enzime koji metaboliziraju lijekove.

Kliničke farmakokinetičke procjene pomalidomida, talidomida i bortezomiba nisu pokazale klinički značajnu reakciju lijek-lijek između lijeka DARZALEX i ovih kombiniranih terapija.

Interferencija s indirektnim antiglobulinskim testom (indirektan Coombsov test) Daratumumab se veže za CD38 na eritrocitima i utječe na testove kompatibilnosti, uključujući probir na protutijela i križne probe (vidjeti dio 4.4). Metode za ublažavanje interferencije daratumumaba uključuju tretiranje reagentnih eritrocita ditionitrom (DTT-om) kako bi se prekinulo vezanje daratumumaba ili druge lokalno validirane metode. Budući da je Kell sustav krvnih grupa također osjetljiv na tretiranje DTT-om, nakon isključivanja ili identificiranja aloprotutijela uz pomoć eritrocita tretiranih DTT-om potrebno je uvesti Kell-negativne jedinice. S druge strane, mogu se također uzeti u obzir fenotipiziranje ili genotipiziranje (vidjeti dio 4.4).

Interferencija s testovima elektroforeze serumskih proteina i imunofiksacije Daratumumab se može otkriti testovima elektroforeze serumskih proteina (SPE) i imunofiksacije (IFE) koji se koriste za praćenje bolesti putem monoklonskih imunoglobulina (M proteina). Ovo može dovesti do lažno pozitivnih rezultata testova SPE i IFE u bolesnika s IgG kapa mijeloma proteinom koji utječu na početnu procjenu potpunog odgovora prema kriterijima Međunarodne radne skupine za mijelom. U bolesnika s trajnim vrlo dobrim djelomičnim odgovorom, kada se sumnja na interferenciju daratumumabom, u obzir uzmite korištenje validiranih IFE analiza specifičnih na daratumumab, kako biste razlikovali daratumumab od bilo kojeg

endogenog M proteina preostalog u bolesnikovom serumu, kako bi se omogućilo određivanje potpunog odgovora.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 3 mjeseca nakon prestanka liječenja daratumumabom.

Trudnoća

Nema podataka prikupljenih u ljudi ili životinja na temelju kojih bi se mogao ocijeniti rizik od primjene daratumumaba tijekom trudnoće. Poznato je da IgG1 monoklonska protutijela prolaze kroz posteljicu nakon prvog tromjesečja trudnoće. Stoga se daratumumab ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako se ne smatra da korist liječenja za ženu nadmašuje mogući rizik za plod. Ako bolesnica zatrudni dok uzima ovaj lijek, mora je se upozoriti na mogući rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se daratumumab u mlijeko ljudi ili životinja. U ljudi se majčin IgG izlučuje u mlijeko, ali ne ulazi u krvotok novorođenčeta i dojenčeta u znatnijoj količini jer se razgrađuje u probavnom sustavu i ne apsorbira. Učinak daratumumaba na novorođenčad/dojenčad nije poznat. Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za majku, potrebno je donijeti odluku o tome hoće li se prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom DARZALEX.

Plodnost

Nema dostupnih podataka na temelju kojih bi se odredili mogući učinci daratumumaba na plodnost muškaraca ili žena.

Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave ($\geq 20\%$) bile su reakcije na infuziju, umor, mučnina, proljev, mišićni spazmi, pireksija, kašalj, neutropenija, trombocitopenija, anemija, periferna senzorna neuropatija i infekcija gornjih dišnih putova. Ozbiljne nuspojave bile su pneumonija, infekcija gornjih dišnih putova, plućni edem, gripa, pireksija, proljev i atrijska fibrilacija.

Reakcije na infuziju

U kliničkim ispitivanjima (monoterapija i kombinirana liječenja; N = 1166) incidencija reakcija na infuziju bilo kojeg stupnja bila je 40% uz prvu infuziju lijeka DARZALEX, 2% uz drugu infuziju i 4% sa sljedećim infuzijama. Manje od 1% bolesnika imalo je reakciju na infuziju 3. stupnja kod druge ili sljedećih infuzija. Reakcije na infuziju 4. stupnja bile su prijavljene u 2/1166 (0,2%) bolesnika. Medijan vremena do nastupa

reakcije iznosio je je 1,4 sata (raspon: 0 do 72,8 sati). Incidencija modifikacija infuzije zbog reakcija bila je 37%. Medijan trajanja infuzije za 1., 2. i sljedeće infuzije bili su 7; 4,3 odnosno 3,4 sati. Teške reakcije na infuziju uključile su bronhospazam, dispneju, edem larinksa, plućni edem, hipoksiju i hipertenziju. Ostale nuspojave povezane s infuzijom uključile su kongestiju nosa, kašalj, zimicu, nadraženost grla, povraćanje i mučninu.

Infekcije

U bolesnika koji primaju kombiniranu terapiju lijekom DARZALEX, infekcije stupnja 3. i 4. bile su prijavljene pri kombinacijama s lijekom DARZALEX i osnovnim terapijama (DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 27%, Rd: 23%; D-VMP: 23%, VMP: 15%; DPd: 28%). U ispitivanjima je pneumonija bila najčešće prijavljena teška infekcija (stupanj 3. ili 4.). Prestanak primjene liječenja radi infekcija bio je prijavljen u 1% do 5% bolesnika. U kontroliranim ispitivanjima infekcije sa smrtnim ishodom bile su uglavnom uravnotežene između skupina koje su primale režime s lijekom DARZALEX i skupina s aktivnom kontrolom (<2%), i prvenstveno su se pojavile radi pneumonije i sepse.

Hemoliza

Postoji teorijski rizik od hemolize. Ovaj sigurnosni signal biti će kontinuirano praćen u kliničkim ispitivanjima i iz sigurnosnih podataka nakon stavljanja lijeka u promet.

Druge posebne populacije

U ispitivanju faze III MMY3007, koje je usporedilo D-VMP liječenje s VMP liječenjem u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom kod kojih nije prikladna autologna transplantacija matičnih stanica, sigurnosna analiza podskupine bolesnika s ECOG funkcionalnim statusom 2 (DVMP: n=89, VMP: n=84), bila je u skladu s onom u ukupnoj populaciji.

3. Bolest u kojoj se primjenjuje zdravstvena tehnologija

3.1. Multipli mijelom (MM)

Multipli mijelom (MM) je zloćudna novotvorevina zrelih B limfocita. Plazma stanice su najzrelije stanice krvotvornog sustava nastale diferencijacijom limfocita B. Sazrijevanje B limfocita je povezano s programiranom preraspodjelom DNA sekvenci u procesu kodiranja strukture zrelih imunoglobulina.

U normalnim okolnostima, izlaganje antigenu specifičnom za površinski imunoglobulin potiče sazrijevanje i proliferaciju plazma stanica. Svaka plazma stanica stvara samo jednu vrstu imunoglobulina i u tijelu se stvara mnoštvo imunoglobulina koji se međusobno razlikuju. U multiplom mijelomu dolazi do gubitka kontrole nad tim procesom. Nekontroliranom proliferacijom kлона genski izmijenjenih zloćudnih plazma stanica, koje proizvode samo jednu vrstu protutijela (imunoglobulina), dolazi do prekomjernog stvaranja istog proteina (imunoglobulina), tzv. monoklonskog (M) proteina ili paraproteina, odnosno velikih količina identičnih i neučinkovitih protutitijela ili dijelova protutitijela. Mijelom zahvaća više područja u tijelu unutar kostiju s aktivnom koštanom srži i stoga se naziva multiplim.

Znakovi i simptomi

MM može biti asimptomatska ili se očitovati ozbiljnim simptomima i komplikacijama. Klinička slika se

može iskazati slijedećim znakovima i simptomima:

- Bol u kosti

U otprilike 70% bolesnika se javlja bol u kostima, a lumbalna je kralježnica najčešće mjesto boli.

- Patološka fraktura

Bolest se često prezentira teškom frakturom, a 93% bolesnika ima više od jednog zahvaćenog mjesta u kosti.

- Kompresija leđne moždine (nakon patološkog prijeloma)

Kompresije leđne moždine se pojavljuju na više razina leđne moždine i treba je razmotriti kod pojave bolova u leđima, slabosti, ukočenosti ili poremećenog osjeta u udovima.

- Slabost, malaksalost

- Krvarenje, anemija

Krvarenje je uzrokovano trombocitopenijom. Rijetko, monoklonalni protein može apsorbirati čimbenike zgrušavanja i dovesti do krvarenja.

- Infekcija (često uzrokovana pneumokokom, *Herpes zoster virusom*, *Haemophilus virusom*)

Posljedica su nenormalnog humoralnog imuniteta i leukopenije.

- Hiperviskozitet

Hiperviskozitet se može manifestirati generaliziranom malaksalošću, infekcijom, groznicom, parestezijom, usporenim razmišljanjem i gubitkom osjeta. Bolesnici mogu imati glavobolju i biti pospani, lako zadobiti modrice i imati zamućen vid. Bolesnici s MM obično imaju ove simptome kada je viskoznost njihovog seruma četiri puta veća od one normalnog seruma.

Bolesnici mogu imati tako visok volumen monoklonskih proteina da im se povećava viskoznost krvi, što rezultira komplikacijama u vidu moždanog udara, ishemije miokarda ili infarkta.

- Hiperkalcemija

Zbunjenost, pospanost, bol u kostima, konstipacija, mučnina i žeđ su simptomi hiperkalcemije. Može biti prisutna u čak 30% bolesnika s MM kod nastupa bolesti. U većini solidnih maligniteta, hiperkalcemija nosi zlokobnu prognozu, ali u MM ne utječe nepovoljno na preživljavanje.

- Zatajenje bubrega

- Neuropatija.

Sindrom karpalnog kanala je česta komplikacija mijeloma. Meningitis (nakon pneumokokne ili meningokokne infekcije) češći je kod bolesnika s MM. Dugoročna neurološka funkcija izravno je povezana s brzinom dijagnoze i primjenom odgovarajuće terapije za MM.

3.2. Epidemiologija multiplog mijeloma (MM): incidencija, preživljavanje i rasne razlike

MM čini 1% svih vrsta raka i drugi je najčešći hematološki malignitet nakon limfoma. U 2016. godini je procijenjeno 24 280 - 30 330 novih slučajeva i 12 650 smrti od MM. Procijenjena 5-godišnja prevalencija u svijetu je 230 000 bolesnika. U zapadnom svijetu, zabilježena je dobno standardizirana incidencija od približno 5 slučajeva na 100 000.

Medijan dobi bolesnika kod dijagnoze je 66-70 godina, a 37% bolesnika je mlađe od 65 godina. MM je izuzetno rijedak kod osoba mlađih od 30 godina s prijavljenom učestalošću od 0,02% do 0,3% i čini se da se pojavljuje nešto češće kod muškaraca.

Medijan PFS-a bio je 66 mjeseci za bolesnike s R-ISS stadijem I, 42 mjeseca za bolesnike sa R-ISS stadijem II i 29 mjeseci za bolesnike sa R-ISS stadijem III. 5-godišnji OS bio je 82% za R-ISS stadij I, 62% za R-ISS stadij II i 40% za R-ISS stadij III. Medijan vremena OS nije postignut za bolesnike sa R-ISS stadijem I i bio je 83, odnosno 43 mjeseca za bolesnike sa R-ISS stadija II i R-ISS stadija III.

U proteklom desetljeću su stope preživljavanja poboljšane, najvjerojatnije zbog dostupnosti učinkovite terapije, počevši od autolognog presađivanja matičnih stanica (engl. Autologous stem cell transplant, ASCT). Prema podacima je medijan preživljavanja kod bolesnika s recidivirajućim MM prije 2000. godine bio 12 mjeseci, a nakon 2000. godine je bio 24 mjeseca. Terapije **imunomodulatornim lijekovima** (engl. Immunomodulatory drugs, IMiD) i **inhibitorima proteosoma** (engl. Proteasome inhibitors, PIs), dodatno su utjecale na duže preživljavanje bolesnika s MM (poboljšane 5- i 10-godišnje stope preživljavanja). Postoji istraživanje u kojem je utvrđeno da je 5-godišnje relativno preživljavanje u dijagnostičkom razdoblju od 2001. do 2005. godine poraslo s 34% na 56% u odnosu na razdoblje od 1989. do 1992.g.. Temeljem podataka Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER), Siegal i sur. su izvijestili da su 5-godišnje relativne stope preživljavanja u MM u u razdoblju 2005.-2011. poboljšane na 49% u usporedbi s 25% preživljavanjem u razdoblju od 1975. do 1977. i 27% u razdoblju od 1987. do 1989. godine. Razdoblje 2005.-2011. se podudara s prvim odobrenjima PI i IMiD (bortezomib: 2003., talidomid/lenalidomid 2006).

Jedno od područja nesigurnosti i prijepora jest je li starija MM populacija također imala koristi od nedavnih poboljšanja u preživljavanju. Na primjer, u švedskoj kohorti koja je dijagnosticirana između 1973. i 2003. godine, bolesnici stariji od 60 godina nisu imali poboljšane 5-godišnje stope preživljavanja. Ovo je također zabilježeno u drugoj švedskoj studiji gdje je između 1950.-2005., poboljšanje inkrementalnih 10-godišnjih stopa preživljavanja bilo opaženo samo kod bolesnika ≤ 65 godina.

Izvešće iz Nizozemske o dijagnozi MM između 1989. i 2005. godine pokazalo je da su bolesnici > 65 godina kojima je dijagnoza postavljena između 1989. i 1992. ili 2001.-2005. imali istovjetnu 5-godišnju stopa preživljavanja od 24%. Jedno od mogućih objašnjenja nedostatka koristi kod starijih bolesnika bilo je da visoke doze ASCT terapije mogu jedino koristiti mlađoj dobnoj skupini zbog nepodobnosti i toksičnosti.

Međutim, u drugoj je analizi uočeno skromno poboljšanje u preživljenju kod bolesnika u dobi od 60 do 79 godina u usporedbi s mlađim bolesnicima, ali bez poboljšanja u dobi od ≥ 80 godina.

U novijoj analizi je izvješteno da su bolesnici ≥ 65 godina koji su bili dijagnosticirani između 2006.-2010. u usporedbi s 2001-2005. imali poboljšana vremena preživljavanja (medijan) koja nisu zapažena u mlađoj skupini. Nadalje, drugo je izvješće pokazalo da su u razdoblju dijagnoze između 2000.-2009. bolesnici ≤ 65 i 66-79 godina, ali ne i oni ≥ 80 , imali poboljšane 10-godišnje stope preživljavanja u usporedbi s ranijim vremenskim razdobljima. Slični su nalazi zapaženi od strane nezavisne skupine koja je provodila analize osjetljivosti na SEER skupovima podataka. Ovi najnoviji nalazi poboljšane koristi za bolesnike u dobi od 60

do 80 godina, nakon približno 2005. godine, su u skladu sa širom dostupnošću novih i potentnijih lijekova za starije ASCT pacijente koji ne ispunjavaju uvjete uključivanja.

3.3. Liječenje

ESMO smjernice, 2017.

Režim	Uobičajena shema doziranja
Prva linija:	
Bortezomib/ melfalan/ prednizon (VMP)	Bortezomib 1,3 mg/m ² subkutano, dani 1, 8, 15, 22; melfalan 9 mg/m ² orano, dani 1–4; prednizon 60 mg/m ² oralno, dani 1–4; ponoviti svakih 35 dana
Lenalidomid/ niska doza dexa- metazona (Rd)	Lenalidomid 25 mg oralno, dani 1–21; dexametazon 40 mg oralno, dani 1, 8, 15, 22; ponoviti svakih 28 dana
Melfalan/ prednizon/ talidomid (MPT)	Melfalan 0.25 mg/kg oralno, dani 1–4 (koristiti 0.20 mg/kg/day oralno, dani 1–4; u bolesnika starijih od 75 g.); prednizon 2 mg/kg orano, dani 1–4; talidomid 100–200 mg oralno, dani 1–28 (koristiti dozu od 100 mg u bolesnika > 75 g); ponoviti svakih 6 tjedana
Bortezomib/ ciklofosamid/ dexametazon (VCD)	Ciklofosamid 300 mg/m ² oralno, dani 1, 8, 15 i 22; bortezomib 1.3 mg/m ² i.v. na dane 1, 8, 15, 22; dexametazon 40 mg oralno na dane 1, 8, 15, 22; ponoviti svaka 4 tjedna
Bortezomib/ talidomid/ dexametazon (VTD)	Bortezomib 1.3 mg/m ² subkutano, dani 1, 8, 15, 22; talidomid 100–200 mg oralno, dani 1–21; dexametazon 20 mg na dan početka i na dan nakon bortezomiba (ili 40 mg na dane 1, 8, 15, 22); ponoviti svaka 4 tjedna x 4 ciklusa kao pre-transplantacijska indukcijska terapija
Bortezomib/ lenalidomid/ dexametazon (VRd)	Bortezomib 1.3 mg/m ² subkutano, dani 1, 8, 15; lenalidomid 25 mg oralno, dani 1–14; dexametazon 20 mg na dan početka i na dan nakon bortezomiba (ili 40 mg na dane 1, 8, 15, 22); ponoviti svaka 3 tjedna
Recidivirajuća/refraktrona bolest:	

Karfilzomib/lenalidomid/dexametazone (KRd)	Karfilzomib 20 mg/m ² (ciklus 1) and 27 mg/m ² (nastavni ciklus) i.v. na dane 1, 2, 8, 9, 15, 16; lenalidomid 25 mg oralno, dani 1–21; dexametazon 40 mg na dane 1, 8, 15, 22; 28-dnevni ciklus
Bortezomib/dexametazon/panobinostat (VD-Pano)	Bortezomib 1.3 mg/m ² subkutano, dani 1, 8, 15, 22; dexametazon 20 mg na dan početka i na dan nakon bortezomiba; panobinostat 20 mg oralno, dani 1, 3, 5, dani 1 i 2; ponoviti svaka 3 tjedna (ciklusi 1–8)
Karfilzomib/dexametazon (Kd)	Karfilzomib 56 mg/m ² i.v. dani 1, 2, 8, 9, 15, 16 (20 mg/m ² dani 1, 2, samo 1. ciklus); dexametazon 20 mg, dani 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23; 28-dnevni ciklus
Lenalidomid/dexametazon/elotuzumab (Rd-Elo)	Lenalidomid 25 mg oralno, dani 1–21; dexametazon 40 mg tjedno; elotuzumab 10 mg/kg i.v. tjedno 1. i 2. ciklus, svaki drugi tjedan ciklus 3+; ponoviti svakih 28 dana
Lenalidomid/dexametazon/ixazomib (IRd)	Lenalidomid 25 mg orano, dani 1–21; dexametazon oralno 40 mg, dani 1, 8, 15, 22; ixazomib 4 mg oralno, dani 1, 8, 15; ponoviti svakih 28 dana
Bortezomib/dexametazon/daratumumab (DVD)	Bortezomib 1.3 mg/m ² subkutano, dani 1, 4, 8, 11 (ciklusi 1–8); dexametazon 20 mg oralno, dani 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 (ciklusi 1–8); daratumumab 16 mg/kg i.v. svaki tjedan (ciklusi 1–3), svaka 3 tjedna (ciklusi 4–8), svaka 4 tjedna (ciklusi 9+); ciklusi 1–8: ponovi svakih 21 dan; ciklusi 9+: ponoviti svakih 28 dana
Lenalidomid/dexametazon/daratumumab (DRd)	Lenalidomid 25 mg oralno, dani 1–21; dexametazon 40 mg oralno, tjedno; daratumumab 16 mg/kg i.v. tjedno (ciklusi 1-2), svaki drugi tjedan (ciklusi 3-6), svaka 4 tjedna (ciklusi 7+)

Liječenje recidiva/refraktorne bolesti

Odabir terapije u postavci recidiva ovisi o nekoliko parametara kao što su dob, stanje, komorbiditeti, tip, učinkovitost i toleranciju prethodnog liječenja, broj prethodnih linija liječenja, dostupne preostale opcije liječenja, interval od zadnje terapije i tip recidiva (tj. klinički ili biokemijski recidiv, a u slučaju biokemijskog recidiva liječenje se može odgoditi).

Do 2015. EMA je odobrila, u vrijeme prvog recidiva i iza njega, lenalidomid u kombinaciji s deksametazonom [I, A] i bortezomibom, bilo samostalno kao pojedinačni lijek ili u kombinaciji s PEG-iliranim doksorubicinom [I, A]. Ipak, bortezomib se kod recidiva uglavnom koristi u kombinaciji s deksametazonom. Temeljem rezultata prospektivnih randomiziranih ispitivanja faze III, u 2015. i 2016. godini, EMA je odobrila nove trojne kombinacije.

Panobinostat, panHDAC inhibitor (engl. Histone deacetylase (HDAC), histonska deacetilaza), u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom sada je indiciran za liječenje bolesnika s recidivnim/refraktornim MM koji su primili najmanje dvije prethodne terapije uključujući bortezomib i imunomodulacijski lijek [II, C].

Karfilzomib, drugi u klasi inhibitor proteasoma, također je odobren u dozi od 27 mg/m² u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom za liječenje bolesnika s MM koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju [II, A]. Karfilzomib je također odobren u dozi od 56 mg/m² u kombinaciji sa samim deksametazonom u bolesnika s barem jednom linijom prethodne terapije [II, A].

Elotuzumab, monoklonsko protutijelo čiji je cilj SLAM-F7, također je odobreno u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom za liječenje MM u bolesnika koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju [II, B].

Iksazomib, prvi oralni inhibitor proteasoma, u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom, EMA je također odobrila 2016. godine u bolesnika koji su primili barem jednu prethodnu liniju terapije [II, A].

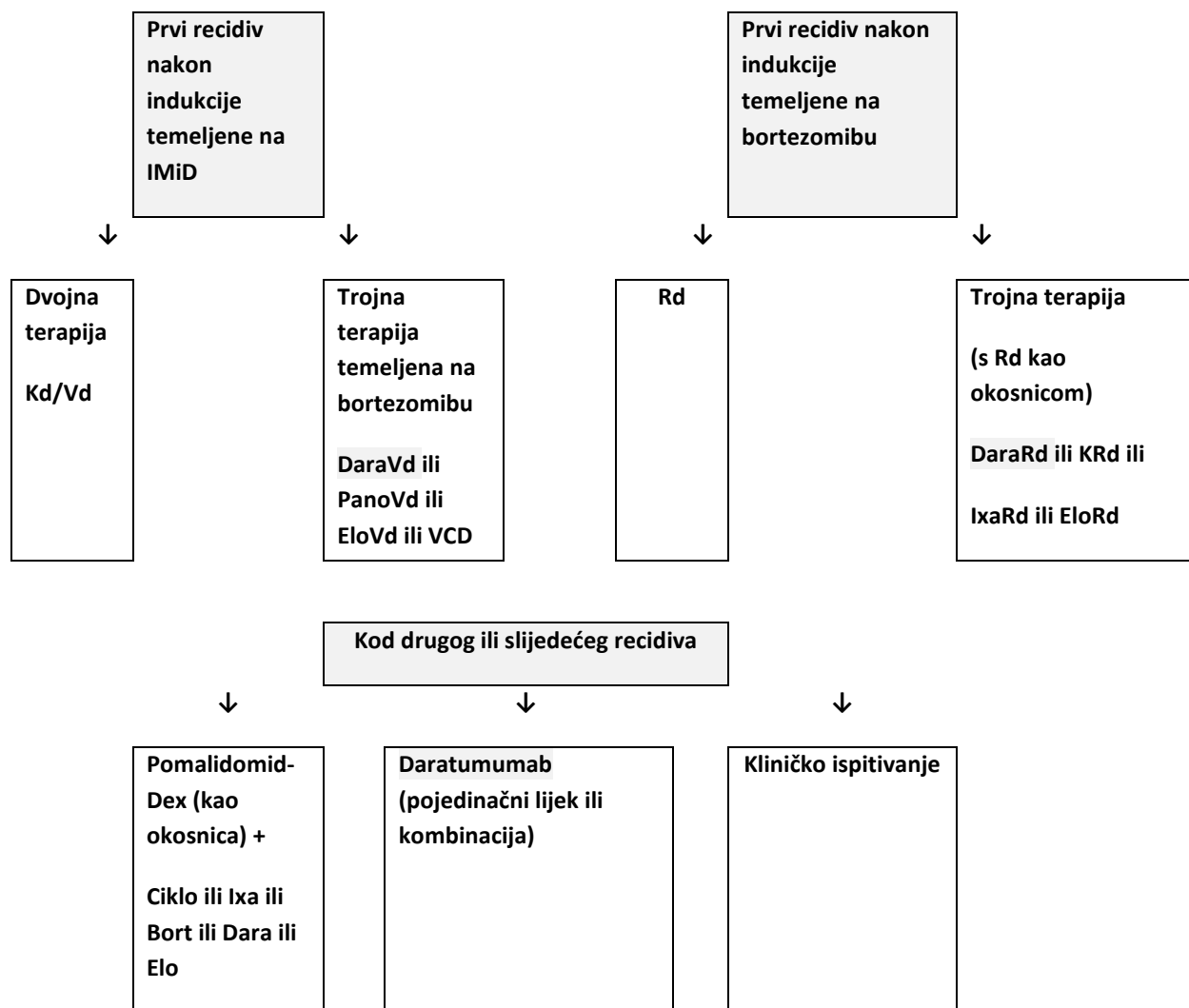
U vrlo naprednom stadiju bolesti, od strane EMA-e su odobrena dva druga lijeka za liječenje recidiviranog MM. Pomalidomid, treći u klasi ImiD-a, u kombinaciji s niskom dozom deksametazona, odobren je u bolesnika koji su primili najmanje dvije prethodne terapije, uključujući lenalidomid i bortezomib, a čija je bolest napredovala nakon liječenja tim lijekovima [II, A].

Daratumumab, monoklono antitijelo čini je cilj CD38, također je nedavno odobreno za liječenje odraslih osoba s recidivnim/refraktornim MM, čija je prethodna terapija uključivala inhibitor proteasoma i imunomodulatorni lijek i čija se je bolest pogoršala nakon liječenja [II, A].

Daratumumab je također pokazao značajnu učinkovitost u ranijim stadijima bolesti, prvom recidivu i daljnim recidivima u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom [II, A] ili lenalidomidom-deksametazonom [II, A] u dva randomizirana klinička ispitivanja faze III. Ove dvije nove trostruke kombinacije, u slučaju odobrenja regulatornih tijela, mogu se u bliskoj budućnosti smatrati standardima liječenja.

U mladih bolesnika može se razmotriti druga ASCT, pod uvjetom da je bolesnik dobro reagirao na prethodnu ASCT i imao PFS više od 24 mjeseca. U postavci recidiva, alogenična SCT bi trebala provesti samo u kontekstu kliničkog ispitivanja. Kada je to moguće, bolesnicima treba ponuditi sudjelovanje u kliničkim ispitivanjima.

Liječenje recidiva prikazano je u nastavku.



Bort, bortezomib; Cyclo, ciklofosfamid; Dara, daratumumab; DaraRd, daratumumab, lenalidomid, niska doza dexametazona; DaraVD, daratumumab, bortezomib, dexametazon; Dex, dexametazon; Elo, elotuzumab; EloRd, elotuzumab, lenalidomid, niska doza dexametazona; EloVD, elotuzumab, bortezomib, dexametazon; IMiD, imunomodulatorni lijek; Ixa, izaxomib; IxaRd, izaxomib, lenalidomid, niska doza dexametazona; Kd, karfilzomib, niska doza dexametazona; KRd, karfilzomib, lenalidomid, niska doza dexametazona; PanoVD, panobinostat, bortezomib, dexametazon; Rd, lenalidomid, niska doza dexametazona; VCD, bortezomib, ciklofosfamid, dexametazon; Vd, bortezomib, niska doza dexametazona.

Sažetak ESMO preporuka

Dijagnoza MM mora uključivati kriterije zanovljene 2014.g. od strane International Myeloma Working Group.

Hitno liječenje se ne preporučuje za bolesnike s indolentnim mijelomom.

Za bolesnike < 70 godina u dobroj kliničkoj kondiciji, standardno liječenje je indukcija praćena visokom dozom terapije s ASCT-om.

Za recidivni/refraktorni MM, najčešće korišteno liječenje su inhibitori proteasoma ili režimi koji sadrže lenalidomid. Nove trojne kombinacije povećavaju preživljenje bez progresije bolesti (PFS).

U uznapredovalim slučajevima, odobreno liječenje jest pomalidomid plus niska doza deksametazona i daratumumab.

Smjernice NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2018.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Version 4.2018— February 20, 2018

NCCN kategorije dokaza i konsenzus

Kategorija 1: Temeljeno na dokazima visoke razine, postoji uniforman NCCN konsenzus da je intervencija prikladna.

Kategorija 2A: Temeljeno na dokazima niže razine, postoji uniforman NCCN konsenzus da je intervencija prikladna.

Kategorija 2B: Temeljeno na dokazima niže razine, postoji uniforman NCCN konsenzus da je intervencija prikladna.

Kategorija 3: Temeljeno na bilo kojoj razini dokaza, postoji veliko NCCN neslaganje da je intervencija prikladna.

Sve preporuke su kategorije 2A, ako nije drugačije navedeno.

NCCN kategorije izbora

Preferirana intervencija: Intervencije koje se temelje na superiornoj učinkovitost, sigurnost i dokazima; i, po potrebi, dostupnosti.

Druga preporučena intervencija: Ostale intervencije koje mogu biti nešto manje učinkovite, toksičnije ili na temeljene na manje zrelim podacima; ili znatno manje pristupačne za slične ishode

Korisni u određenim okolnostima: Ostale intervencije koje mogu biti korištene za odabrane populacije pacijenata (definirano preporukom)

Sve preporuke se smatraju prikladnima.

TERAPIJA ZA PRETHODNO LIJEČENI MULTIPLI MIJELOM

(Ocjena odgovora nakon svakog ciklusa)

Poželjna liječenja

- Ponoviti primarnu indukcijsku terapiju (u slučaju recidiva kod >6 mj)
- Bortezomib/lenalidomid/dexametazon
- Karfilzomib (dva puta tjedno)^h/dexametazon (kategorija 1)ⁱ
- Karfilzomib/lenalidomid/dexametazon (kategorija 1)^m
- Daratumumab/bortezomib/dexametazon (kategorija 1)
- Daratumumab/lenalidomid/dexametazon (kategorija 1)
- Elotuzumab/lenalidomid/dexametazon (kategorija 1)^m
- Ixazomib/lenalidomid/dexametazon (kategorija 1)^m

Druga preporučena liječenja

- Bendamustin/bortezomib/dexametazon
- Bendamustin/lenalidomid/dexametazon
- Bortezomib/liposomalni doxorubicin/dexametazon (kategorija 1)
- Bortezomib/ciklofosfamid/dexametazon
- Karfilzomib^h ciklofosfamid/dexametazon
- Karfilzomib (tjedno)^h/dexametazonⁱ
- Ciklofosfamid/lenalidomid/dexametazon
- Bortezomib/dexametazon (kategorija 1)ⁱ
- Daratumumab^{n,p}
- Daratumumab/pomalidomid^t/dexametazon
- Elotuzumab/bortezomib/dexametazon
- Ixazomib^q/dexametazonⁱ
- Ixazomib/pomalidomid^t/dexametazon
- Lenalidomid/dexametazon (kategorija 1)
- Panobinostat^s/karfilzomib^{h,i}
- Panobinostat^s/lenalidomid/dexametazon
- Pomalidomid^t/ciklofosfamid/dexametazon
- Pomalidomid^t/dexametazon^r (kategorija 1)
- Pomalidomid^t/bortezomib/dexametazon
- Pomalidomid^t/karfilzomib^h/dexametazon

Korisno u određenim okolnostima

- Bendamustin
- Dexametazon/ciklofosfamid/etopozid/cisplatina (DCEP)
- Dexametazon/talidomid/cisplatina/doxorubicin/ciklofosfamid/etopozid (DT-PACE) ± bortezomib (VTD-PACE)
- Visoka doza ciklofosfamida

^h Može potencijalno uzrokovati kardijalnu i plućnu toksičnost, posebno kod starijih bolesnika.

ⁱ Trojna terapija treba se koristiti kao standardna terapija za bolesnike s multiplim mijelomom, međutim, stari ili krhki bolesnici mogu se liječiti dvojnim terapijama

ⁿ Mogu ometati serološka ispitivanja i uzrokovati lažno pozitivan indirektni Coombsov test

^p Indicirano za liječenje bolesnika koji su primili najmanje tri prethodne terapije, uključujući inhibitor proteasoma (PI) i imunomodulacijski lijek ili koji su dvostruko refrakterni na PI i imunomodulacijski lijek.

^q Indicirano za liječenje bolesnika koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju.

r Razmotriti lenalidomid ili pomalidomid za osobe koje ne podnose steroide.
s Indicirano za liječenje bolesnika koji su primili najmanje dva prethodna režima, uključujući bortezomib i imunomodulacijsko sredstvo.
Naznačeno za liječenje bolesnika koji su primili najmanje dvije prethodne terapije, uključujući imunomodulacijski lijek i inhibitor proteasoma i koji su pokazali napredovanje bolesti na ili unutar 60 dana od završetka zadnje terapije.

4. Klinička učinkovitost i sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života

4.1. Sustavni pregledi s/bez meta-analize

Za liječenje recidivnog ili refraktornog multiplog mijeloma (engl. Relapsed or refractory multiple myeloma, RRMM) u proteklim desetljećima primijenjeni su lijekovi s novim mehanizmima djelovanja kao što su monoklonska antitijela (engl. Monoclonal antibodies, MAbs) i inhibitori histonske deacetilaze (engl. Histone deacetylase inhibitors, HDACis).

Dimopoulos i sur. (2018.) proveli su sustavni pregled (publikacije indeksirane u literaturnim bazama podataka od 1995. g i materijali ključnih konferencija u razdoblju 2013.-2016.) i mrežnu meta-analizu sa svrhom usporedbe kliničke učinkovitosti protokola koji sadrže imunomodulatorne lijekove (engl. immunomodulatory drug, IMiD) u bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim multiplim mijelomom. Daratumumab plus lenalidomid i deksametazon pokazali su značajnu prednost u poboljšanju preživljavanja bez progresije bolesti u usporedbi s drugim protokolima koji sadrže imunomodulatorne lijekove. Prethodne mrežne meta-analize su kombinirale studije koje sadrže imunomodulatorni lijek (IMiD) i protokole bez IMiD-a, unatoč nedostatku izravnih randomiziranih kontroliranih studija koje ih robustno povezuju. Međutim, bolesnici s recidivirajućim ili refraktornim multiplim mijelomom (RRMM) liječenim s protokolima koji sadrže IMiD razlikuju se od onih liječenim s protokolima bez IMiD-a, posebno vezano uz povijest liječenja, što je važan modifikator učinka liječenja koji zahtijeva kliničko promišljanje kod evaluacije najprikladnijih naknadnih mogućnosti liječenja. Potrebno je zasebno procijeniti učinkovitosti terapijskih protokola za bolesnike koji su prikladni kandidati za protokole koji sadrže IMiD i koji ih ne sadrže. Prikazane analize će omogućiti kliničarima procjenu najboljih protokola za upotrebu kod bolesnika prikladnih za protokole koji sadrže IMiD. Korištena je Bayesova mrežna meta-analiza za usporedbu protokola koji sadrže IMiD u bolesnika s RRMM. Dodatno su provedene analize podskupina stratificiranih prema prethodnoj terapijskoj liniji, prethodnoj terapijom bortezomibom i prethodnoj terapijom lenalidomidom. Rezultati su pokazali da su trostruke kombinacije lijekova učinkovitije od dvostrukih. Od trostrukih kombinacija, kombinacija daratumumaba, lenalidomida i dexametazona (DRd) bila je znatno bolja u poboljšanju preživljavanja bez progresije bolesti u bolesnika s RRMM od drugih kombinacija koje sadrže IMiD (lenalidomid, deksametazon [Rd]: omjer rizika [HR], 0,37; karfilzomib, Rd: HR, 0,54; elotuzumab, Rd: HR, 0,54; iksazomib, Rd: HR, 0,50). Slični su trendovi zapaženi za ukupno preživljavanje i ukupni odgovor. DRd je pokazao najveću vjerojatnost da bude najbolji tretman za sve ishode kliničke učinkovitosti. Rezultati analiza podskupina su bili u skladu s rezultatima bazičnog slučaja.

Maiese i sur. (2018.) proveli su sustavni pregled baza MEDLINE, EMBASE, BioSciences Information Service i Cochrane Library databases do rujna 2016.g. Također su pretraženi sažetci objavljeni na međunarodnim kongresima (2014.-2016.) i bibliografije relevantnih sustavnih pregleda i meta-analiza. Prihvatljive studije sastojale su se od randomiziranih kontroliranih ispitivanja (RCTs) ili dugotrajnih praćenja s 41 studijskom

skupinom za procjenu učinkovitosti ili sigurnosti MM terapije. NMA je provedena korištenjem Bayesianovog fiksnog učinka usporedbe miješanih liječenja. Razmatrani ishodi bili su omjeri rizika za PFS i omjeri vjerojatnosti za ukupnu stopu odgovora (ORR). U NMA je bilo uključeno 108 članaka s 27 RCT-a. Prema podacima formirane su 2 mreže dokaza: RCT-ovi s daratumumabom, lenalidomidom i dexametazonom (DRd) i RCT-ovi s daratumumabom, bortezomibom i dexametazonom (DVd). Primarna analiza preživljenja bez progresije bolesti (PFS) je pokazala da DRd i DVd imaju veću vjerojatnost da budu najbolja liječenja (vjerojatnost 0,997 i 0,999) i imali su najmanji rizik od progresije bolesti ili smrti od drugih liječenja odobrenih od US Food and Drug Administration za liječenje multiplog mijeloma. Rezultati analiza osjetljivosti korištenjem vremena do progresije kao posrednika za nedostajuće PFS podatke bili su konzistentni. DRd i DVd također pokazuju poboljšanu ukupnu stopu odgovora (engl. overall response rate, ORR) u usporedbi s drugim liječenjima. Analize PFS u podskupina bolesnika liječenih samo jednom prethodnom terapijom bile su poput rezultata primarnih analiza. Mrežna meta-analiza pruža komparativnu učinkovitost za liječenja MM koja nisu proučavana u izravnim (engl. head to head) RCT-ovima. NMA sugerira da u usporedbi s drugim odobrenim MM liječenjima u Sjedinjenim Američkim Državama, DRd i DVd imaju veću vjerojatnost pružanja najduljeg PFS u bolesnika koji su primili barem jednu prethodnu terapiju i kod bolesnika koji su primili samo jednu prethodnu terapiju.

Zheng i sur., 2018. proveli su meta-analizu sa svrhom neizravne usporedbe djelotvornosti i sigurnosti **MAbs i HDACis u kombinaciji s bortezomibom ili lenalidomidom i deksametazonom**. Šest ispitivanja (osam izabranih članaka) s 3270 uključenih RRMM bolesnika bilo je uključeno u meta-analizu .

Studija/referenca	Faza	Broj bolesnika	Režim liječenja	Medijan praćenja (mjeseci)	Primarni ishod	Medijan PFS (mjeseci)	1-god. PFS stopa (%)	Medijan OS (mjeseci)	1-god. OS stopa (%)
Palumbo et al. (2016) (CASTOR)	III	498	E: daratumumab 16 mg/kg + bortezomib 1.3 mg/m ² + dexamethasone 20 mg C: bortezomib 1.3 mg/m ² + dexamethasone 20 mg	E: 7.4 C: 7.4	PFS	E: NA C: 7.2	E: 60.7% C: 26.9%	E: NA C: NA	E: NA C: NA
Dimopoulos et al. (2016) (POLLUX)	III	569	E: daratumumab 16 mg/kg + lenalidomide 25 mg + dexamethasone 40 mg C: lenalidomide 25 mg + dexamethasone 40 mg	E: 13.5 C: 13.5	PFS	E: NA C: 18.4	E: 83.2% C: 60.1%	E: NA C: NA	E: 92.1% C: 86.8%

Studija/referenca	Faza	Broj bolesnika	Režim liječenja	Medijan praćenja (mjeseci)	Primarni ishod	Medijan PFS (mjeseci)	1-god. PFS stopa (%)	Medijan OS (mjeseci)	1-god. OS stopa (%)
Lonial et al. (2015) (ELOQUENT-2) Dimopoulos et al. (2017) (ELOQUENT-2 follow-up)	III	646	E: elotuzumab 10 mg/kg + lenalidomide 25 mg + dexamethasone 40 mg C: lenalidomide 25 mg + dexamethasone 40 mg	E: 24.5 C: 24.5	PFS	E: 19.4 C: 14.9	E: 1-year PFS rate 68%; 2-year PFS rate 41%; C: 1-year PFS rate 57% 2-year PFS rate 27%	E: 43.7 C: 39.6	E: 1-year OS rate 91%; 2-year OS rate 73%; C: 1-year OS rate 83% 2-year OS rate 69%
Jakubowiak et al. (2016) (NCT01478048)	II	152	E: elotuzumab 10 mg/kg + bortezomib 1.3 mg/m ² + dexamethasone 20 mg C: bortezomib 1.3 mg/m ² + dexamethasone 20 mg	E: 15.9 C: 11.7	PFS	E: 9.7 C: 6.9	E: 1-year PFS rate 39%; 2-year PFS rate 18%; C: 1-year PFS rate 33% 2-year PFS rate 11%	E: NA C: NA	E: 1-year OS rate 85%; 2-year OS rate 73%; C: 1-year OS rate 74% 2-year OS rate 66%
San-Miguel et al. (2014) (PANORAMA1) San-Miguel et al. (2016) (PANORAMA1 follow-up)	III	768	E: panobinostat 20 mg + bortezomib 1.3 mg/m ² + dexamethasone 20 mg C: placebo + bortezomib 1.3 mg/m ² + dexamethasone 20 mg	E: 6.47 C: 5.59	PFS	E: 11.99 C: 8.08	E: 2-year PFS rate 20.6%; C: 2-year PFS rate 8.4%	E: 40.3 C: 35.8	E: NA C: NA
Dimopoulos et al. (2013) (VANTAGE088)	III	637	E: vorinostat 400 mg + bortezomib 1.3 mg/m ² C: placebo + bortezomib 1.3 mg/m ²	E: 14.2 C: 14.2	PFS	E: 7.63 C: 6.83	E: NA C: NA	E: NA C: 28.07	E: NA C: NA

PFS: preživljavanje bez progresije bolesti, progression-free survival; OS: ukupno preživljenje, overall survival; E: eksperimentalna skupina, experimental group; C: kontrolna skupina, control group; NA: nije dostupno, not available.

Autori su napravili sintezu ishoda za omjere rizika (engl. Hazard ratios, HRs), preživljavanje bez progresije bolesti (engl. Progression-free survival, PFS) i ukupno preživljenje (engl. Overall survival, OS), omjere rizika (engl. Risk ratios, RR) za potpuni odgovor (engl. Complete response, CR), vrlo dobar djelomični odgovor (engl. Very good partial response, VGPR), ukupni odgovor (engl. Overall response, OR), progresivna bolest plus stabilna bolesti (engl. Progressive disease plus stable disease, PD + SD) i uobičajene nuspojave najmanje 3. stupnja (engl. Grade 3 adverse events) i njima odgovarajuće 95% intervale pouzdanosti (engl. Confidence intervals, CI). Liječenje MAb-om u kombinaciji s bortezomibom ili lenalidomidom plus deksametazon rezultiralo je duljim PFS (HR 0.83, 95% CI: 0.66-0.98), s manje incidenata trombocitopenije najmanje stupnja 3 (RR 0.35, 95% CI: 0.23-0.53), neutropenije (RR 0,70, 95% CI: 0,51-0,96) i osjećaja umora (RR 0,37, 95% CI: 0,17-0,82) u odnosu na HDACi. **Daratumumab plus bortezomib ili lenalidomid i deksametazon mogu značajno poboljšati PFS u usporedbi s HDACi plus bortezomib ili lenalidomid i deksametazon (HR 0.55, 95% CI: 0.40-0.74). Zaključno, MAb može biti superiorniji u odnosu na HDACi u postizanju dužeg PFS i može se bolje tolerirati kada se kombinira s bortezomibom ili lenalidomidom plus deksametazon.**

Ishod meta-analize za učinkovitost monoklonalnih antitijela u odnosu na HDACi

	Broj uključenih studija	Omjer rizika (95% CI)			Testiranje pogreške publikacije	
		MAb skupina versus kontrolna skupina	HDACi skupina versus kontrolna skupina	MAb skupina versus HDACi skupina	Egger's test (P value)	Begg's test (P value)
PFS	6 (ispitivanja 1, 2, 3, 4, 5, i 6)	HR 0.52 (0.36–0.75)	HR 0.70 (0.57–0.85)	HR 0.83 (0.66–0.98)	0.18	0.45
OS	4 (ispitivanja 3, 4, 5, i 6)	HR 0.75 (0.60–0.93)	HR 0.87 (0.72–1.05)	HR 0.87 (0.65–1.15)	0.39	0.73
CR	6 (ispitivanja 1, 2, 3, 4, 5, i 6)	1.42 (0.75–2.69)	1.71 (1.17–2.51)	0.85 (0.23–3.12)	0.17	0.02
VGPR	5 (ispitivanja 1, 2, 3, 4, i 5)	1.57 (1.23–2.00)	1.76 (1.32–2.33)	0.83 (0.44–1.57)	0.67	0.46
OR	6 (ispitivanja 1, 2, 3, 4, 5, i 6)	1.22 (1.16–1.29)	1.22 (1.10–1.34)	1.04(0.91–1.18)	0.89	1.00
PD + SD	6 (ispitivanja 1, 2, 3, 4, 5, i 6)	0.55 (0.38–0.78)	0.73 (0.62–0.87)	0.80 (0.65–0.94)	0.32	0.26

MAb: monoklonalno antitijelo, engl. monoclonal antibody; HDACi: inhibitor histonske deacetilaze, engl. histone deacetylase inhibitor; PFS: preživljenje bez progresije bolesti, engl. progression-free survival; OS: ukupno preživljenje, engl. overall survival; OR: ukupni odgovor, engl. overall response; CR: potpuni odgovor, engl. complete response; VGPR: vrlo dobar djelomični odgovor, engl. very good partial response; PR: djelomični odgovor, engl. partial response; SD: stabilna bolest, engl. stable disease; PD: progresivna bolest, engl. progressive disease; HR: omjer

rizika, engl. hazard ratio. Uključena ispitivanja: 1. Palumbo i sur. (2016); 2. Dimopoulos i sur. (2016); 3. Lonial i sur. (2015); 4. Jakubowiak i sur. (2016); 5. San-Miguel i sur. (2014); 6. Dimopoulos i sur. (2013).

Isход meta-analize za učinkovitosti daratumumaba u odnosu na HDACi

	Broj uključenih studija	Omjer rizika (95% CI))			Testiranje pogreške publikacije	
		Daratumumab skupina versus kontrolna skupina	HDACi skupina versus kontrolna skupina	Daratumumab skupina versus HDACis skupina (indirektna usnoredba)	Egger's test (P value)	Begg's test (P value)
PFS	4 (ispitivanja 1, 2, 5, i 6)	HR 0.38 (0.30–0.48)	HR 0.70 (0.57–0.85)	HR 0.55 (0.40–0.74)	0.06	0.31
CR	4 (ispitivanja 1, 2, 5, i 6)	2.21 (1.74–2.81)	1.71 (1.17–2.51)	1.71 (0.72–4.06)	0.15	0.09
VGPR	3 (ispitivanja 1, 2, i 5)	1.83 (1.61–2.07)	1.76 (1.32–2.33)	1.03 (0.60–1.79)	0.66	1.00
ORR	4 (ispitivanja 1, 2, 5, i 6)	1.25 (1.18–1.34)	1.22 (1.10–1.34)	1.06 (0.92–1.22)	0.64	0.73
PD + SD	4 (ispitivanja 1, 2, 5, i 6)	0.41 (0.30–0.58)	0.73 (0.62–0.87)	0.73 (0.60–0.88)	0.31	0.09

HDACi: inhibitor histonske deacetilaze, engl. histone deacetylase inhibitor; PFS: preživljenje bez progresije bolesti, engl. progression-free survival; OS: ukupno preživljenje, engl. overall survival; ORR: ukupna stopa odgovora, engl. overall response rate; CR: ukupni odgovor, engl. complete response; VGPR: vrlo dobar djelomični odgovor, engl. very good partial response; PR: djelomični odgovor, engl. partial response; SD: stabilna bolest, engl. stable disease; PD: progresivna bolest, engl. progressive disease; HR: omjer rizika, engl. hazard ratio. Uključena ispitivanja: 1. Palumbo i sur. (2016); 2. Dimopoulos i sur. (2016); 3. Lonial i sur. (2015); 4. Jakubowiak i sur. (2016); 5. San-Miguel i sur. (2014); 6. Dimopoulos i sur. (2013).

Zhang i sur., 2017. napravili su sustavni pregled i meta-analizu najnovijih kliničkih ispitivanja koja su procijenila **elotuzumab i/ili daratumumab** u liječenju bolesnika s RRMM. Meta-analiza je obuhvatila 13 kliničkih ispitivanja s 2402 uključena bolesnika.

Studija	Naziv ispitivanja	Phase	Medijan dobi (raspon)	Medijan prije terapije (raspon)	Broj bolesnika	Terapija	Doza(mg/kg)	Praćenje (mjeseci)	Medijan PFS vremena (mjeseci)	OS stopa - godina
Elotuzumab										
Jakubowiak A(2016)	NCT01478048	II	65(25-82)	1(1-3)	77	EVd	10	15.9	9.7	73%-2
			65(25-85)	1(1-3)	75	Vd		11.7	6.9	66%-2
Lonial S (2015)	ELOQUENT-2	III	67(37-88)	2(1-4)	321	ERd	10	24.5	19.4	-

			66(38-91)	2(1-4)	325	Rd		24.5	14.9	-
RichardsonPG(2015)	1703	II	60.6(39-77)	2(1-3)	36	ERd	10	21.2	32.49	-
			63.3(41-82)	2(1-3)	37	ERd	20	16.8	25	-
Mateos(2016)	NCT01632150	II	64(49-82)	3(1-8)	40	ETd	10	-	3.9	63%-1
Jakubowiak A J(2012)	NCT00726869	I	63(41-77)	2(1-3)	28	EV	2.5-20	-	9.46(TTP)	-
Lonial S(2012)	NCT00742560	Ib	60(41-83)	3(1-10)	29	ERd	5,10,20	16.4	NR(TTP)	-
Zonder JA(2012)	NCT00425347	I	64.5(46-87)	4.5(2-10)	35	E	0.5-20	-	-	-
Daratumumab										
Palumbo A(2016)	CASTOR	III	64(30-88)	2(1-9)	240	DVd	16	7.4	NR	-
			64(33-85)	2(1-10)	234	Vd		7.4	7.2	-
Dimopoulos M A(2016)	POLLUX	III	65(34-89)	1(1-11)	286	DRd	16	13.5	NR	92%-1
			65(42-87)	1(1-8)	283	Rd		13.5	18.4	87%-1
Lokhorst H M(2015)	GEN501	II	59(38-76)	4(3-10)	30	D	8	16.9	2.4	77%-1
		II	64(44-76)	4(2-12)	42	D	16	10.2	5.6	77%-1
		I	61.5(42-76)	6.3(2-12)	32	D	0.005-24	-	-	-
Lonial S(2016)	SIRIUS	II	63.5(31-84)	5(2-14)	106	D	16	9.3	3.7	65%-1
Plesner T(2016)	GEN503	II	59.5(41-76)	2(1-3)	32	DRd	16	15.6	NE	90%-1.5
		I	62(48-76)	3(2-4)	13	DRd	2-16	23.5	-	-
Chari A(2015)	NCT01998971	Ib	64(35-86)	3.5(2-10)	77	DPd	16	2.4	-	-

E: elotuzumab; EVd: elotuzumab, bortezomib, i dexametazon; Vd: bortezomib, dexametazon; ERd: elotuzumab, lenalidomid i dexametazon; Rd: lenalidomid, dexametazon; D: daratumumab; DRd: daratumumab, lenalidomid i dexametazon; DVd: daratumumab, bortezomib i dexametazon; DPd: daratumumab, pomalidomid i dexametazon; TTP:vrijeme do progresije bolesti (engl. time to progression); NR: nije dosegnuto(engl. not reached).

Ukupna stopa odgovora (ORR) bila je 57% (95% interval pouzdanosti, CI: 38-76%), a vrlo dobra djelomična stopa odgovora (VGPR) bila je 32% (95% CI: 19-46%). Liječenja temeljena na monoklonskim protutijelima produljuju preživljavanje bez progresije bolesti (PFS, omjer rizika: 0,52, 95% CI: 0,36-0,75) u usporedbi s režimima koji nisu temeljeni na njima. Dodatno, učinkovitost trojnih kombinacija je bila superiornija u odnosu na pojedinačna ili dvojna liječenja. Isti trend bio je zabilježen u analizi podskupina daratumumaba i elotuzumaba. Najčešće nuspojave 3/4 stupnja uključivale su neutropeniju, limfopeniju, trombocitopeniju, anemiju, leukopeniju, upalu pluća i umor. Elotuzumab i daratumumab su poboljšali ORR, barem VGPR i PFS u usporedbi s liječenjima koja se nisu temeljila na mAb. U skupnoj analizi, oba monoklonska antitijela su imala obećavajuće profile učinkovitosti i sigurnosti, osobito u trojnim liječenjima. Isti trend je bio zabilježen u liječenjima temeljenim na daratumumabu i elotuzumabu.

Trojna terapija s daratumumabom (daratumumab, lenalidomid i dexametazon) bila je superiornija od ostalih trojnih terapija za liječenje RRMM, a monoterapija daratumumabom je bila učinkovitija od bilo kojeg pojedinačnog lijeka u bolesnika s poteškoćom u prethodno liječenom MM, što sugerira da je CD38 učinkovit cilj liječenja RRMM. Dodatne kliničke studije elotuzumaba i daratumumaba bit će potrebne za potvrđivanje tih rezultata.

Terapija	Broj ispitivanja	ORR (95% CI)	P za ORR	Najmanji VGPR(95% CI)	P za najmanji VGPR	OR za ORR (95% CI)	OR za najmanji VGPR (95% CI)	HR za PFS (95% CI)
mAb	13	57(38-76)		32(19-46)				
Trojna	10	76(69-84)	P ₂₃ <0.000	48(34-61)	P ₂₃ <0.000	2.3(1.48-3.56)	2.33(1.25-4.33)	0.52(0.36-0.75)
Dvojna	1	48(29-67)	P ₁₂ =0.002	7(-2-17)	P ₁₂ =1			
Pojedinačni lijek	2	17(4-31)	P ₁₃ <0.000	4(0-8)	P ₁₃ <0.000			
Elotuzumab	7	60(29-91)		29(15-44)				
Trojna	5	73(61-84)	P ₂₃ <0.000	38(27-48)	P ₂₃ =0.002	1.63(1.03-2.58)	1.33(0.97-1.77)	0.70(0.59-0.84)
Dvojna	1	48(29-67)	P ₁₂ <0.000	7(-2-17)	P ₁₂ =0.192			
Pojedinačni lijek	1	1(-3-6)	P ₁₃ <0.000	1(-3-6)	P ₁₃ <0.000			
Daratumumab	6	54(33-76)		35(13-57)				
Trojna	4	81(71-91)	Pd<0.000	59(44-75)	Pd<0.000	3.25(2.31-4.56)	3.75(2.88-4.88)	0.38(0.30-0.48)
Pojedinačni lijek (16mg/kg)	2	31(24-38)		11(6-16)				

mAb: monoklonalno antitijelo(engl. monoclonal antibody); OR: omjer rizika(engl. odds ratio); ORR: ukupni omjer odgovora (engl. overall response ratio); VGPR: vrlo dobar djelomični odgovor (engl. very good partial response); HR: omjer rizika (engl. hazard ratio); PFS: preživljenje bez progresije bolesti (engl. progression-free survival). P₂₃, P₁₂, P₁₃: Vrijednost između trojne i dvojne terapije, pojedinačnog lijeka i dvojne terapije, pojedinačnog lijeka i trojne terapije. Kada je P₂₃, P₁₂, or P₁₃ manji od 0.0125, učinkovitost ORR ili najmanje VGPR između dvojne i trojne terapije;(C) omjer rizika ukupnog odgovora trojne terapije temeljene na mAb u usporedbi s kontrolnom skupinom; (D) omjer rizika za najmanje VGPR odgovor trojne terapije temeljene na mAb u usporedbi s kontrolnom skupinom;(E) omjer rizika za PFS trojne terapije temeljene na mAb u usporedbi s kontrolnom skupinom. ORR, ukupna stopa odgovora (engl. overall response rate); VGPR, vrlo dobar djelomični odgovor (engl. very good partial response); CI, interval pouzdanosti (engl. confidence interval).

Metaanaliza terapije temeljene na daratumumabu - uobičajeni stupanj za najmanje 3 nuspojave

Nuspojave	Broj ispitivanja	Događaji u skupini daratumumaba	Događaji u kontrolnoj skupini	Omjer rizika(95% CI)	p
Hematološke					
Neutropenija	2	178/526	114/518	1.918(0.90 , 4.09)	0.092
Limfopenija	2	38/526	16/518	2.31(0.93 , 5.70)	0.07

Trombocitopenija	2	146/526	116/518	1.82(0.82 , 1.71)	0.358
Anemia	2	70/526	93/518	0.746(0.53 , 1.05)	0.095
Nehematološke					
Pneumonija	2	42/526	46/518	0.898(0.60 , 1.34)	0.600
Umor	2	29/526	15/518	1.87(0.997 , 3.52)	0.051
Periferna neuropatija	1	11/243	16/237	0.671(0.32 , 1.42)	0.294
Dijareja	2	24/526	12/518	1.943(0.98 , 3.86)	0.058

Sažetak odgovora i ishodi preživljenja na terapijama temeljenim na novim lijekovima

Novi lijek	Režim	Medijan prije terapije (raspon)	ORR (%)	Najmanje VGPR (%)	HR od PFS	Medijan PFS (mjeseci)
Trojna terapija						
Daratumumab	D+R+d/R+d	1(1-11)/1(1-8)	92.9/76.4	75.8/44.2	0.37	NR/18.4
Daratumumab	D+V+d/V+d	2(1-9)/2(1-10)	82.9/63.2	59.2/29	0.39	NR/7.2
Karfilzomib	C+R+d/R+d	2(1-3)	87.1/66.7	69.9/40.4	0.69	26.3/17.6
Elotuzumab	E+R+d/R+d	2(1-4)	78.5/65.5	32.7/28	0.70	19.4/14.9
Elotuzumab	E+V+d/V+d	1(1-3)	66.2/62.6	36.3/26.7	0.72	9.7/6.9
Ixazomib	I+R+d/R+d	1(1-3)	78.3/71.5	48.1/39	0.74	20.6/14.7
Panobinostat	P+V+d/V+d	1(1-3)	60.7/54.6	27.6/15.7	0.63	12/8.1
Dvojna terapija						
Karfilzomib	C+d/V+d	2(1-3)	76.7/62.4	54/29	0.53	18.7/9.4
Elotuzumab	E+V	2(1-3)	48.1	7.4	NE	9.46
Pomalidomid	Po+d/d	5(2-14)/5(2-17)	31/10	4.6/0.6	0.48	4/1.9
Pojedinačni lijek						
Daratumumab-16	D	5(2-14)	31	1	NE	4
Karfilzomib	C	5(1-20)	28	10	NE	NE
Pomalidomid	Po	5(1-17)	19	2	NE	NE
Elotuzumab	E	4.5(2-10)	0	0	NE	NE

E: elotuzumab; D: daratumumab; C: karfilzomib; I: ixazomib; P: panobinostat; Po: pomalidomid; R: lenalidomid; V: bortezomib; d: dexametazon. Daratumumab-16: daratumumab u optimalnom doziranju od 16 mg/kg; ORR: ukupna stopa odgovora; VGPR: vrlo dobar djelomični odgovor; NR: nije postignuto(engl. not reach); NE: nije procijenjeno (engl. not estimated).

Ova je meta-analiza imala nekoliko ograničenja, uključujući visoku heterogenost studija. Iako su sva klinička ispitivanja govorila o odgovoru i nuspojavama elotuzumaba ili daratumumaba, kriteriji uključivanja kliničkih

ispitivanja uključenih u meta-analizu značajno su se razlikovali. Drugo, potrebno je dugoročno promatranje i praćenje kako bi se analiziralo opće preživljavanje (OS) i potvrdila učinkovitost i sigurnost različitih liječenja. Treće, jezična pristranost može se pojaviti zbog jezičnih barijera, jer je pretraživanje izvršeno samo u engleskim publikacijama. Konačno, rezultati ukriženih usporedbi mogu biti zbunjujući zbog razlika u dizajnu i kontekstu ispitivanja. Potrebni su dodatni podatci iz direktnih usporedbi između različitih trojnih terapija kako bi se informirala klinička odluka. RCT i studije praćenja su u tijeku i nužne su za potvrđivanje ovih nalaza.

4.2. Randomizirana kontrolirana ispitivanja, engl. Randomized Controlled Trials (RCTs)

POLLUX randomizirano kontrolirano ispitivanje (MMY3003)

Kombinirano liječenje s lenalidomidom:

POLLUX kliničko ispitivanje (MMY3003) bilo je otvoreno, randomizirano, aktivnim lijekom- kontrolirano ispitivanje faze III, te je usporedilo liječenje s lijekom DARZALEX 16 mg/kg u kombinaciji s lenalidomidom i niskom dozom deksametazona (DRd) s liječenjem lenalidomidom i niskom dozom deksametazona (Rd) u bolesnika s relapsnim ili refrakternim multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju. Lenalidomid (25 mg jedanput na dan uzimano peroralno 1.-21. dan ponavljanih 28-dnevnih [4-tjednih] ciklusa) primijenjen je s niskom dozom deksametazona od 40 mg/tjedan (ili sniženom dozom od 20 mg/tjedno za bolesnike >75 godina ili s indeksom tjelesne mase [ITM] < 18,5). U dane infuzije lijeka DARZALEX, primijenjena je doza od 20 mg deksametazona prije infuzije, a ostatak je primijenjen dan nakon infuzije. Liječenje se nastavilo u obje skupine do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Ukupno je randomizirano 569 bolesnika; 286 u DRd skupinu i 283 u Rd skupinu. Početne demografske vrijednosti i karakteristike bolesti bile su slične između skupine liječene lijekom DARZALEX i kontrolne skupine. Medijan dobi bolesnika bio je 65 godina (raspon 34 do 89 godina) i 11% je imalo ≥75 godina. Većina bolesnika (86%) prethodno je primilo inhibitor proteasoma (IP), 55% bolesnika prethodno je primilo imunomodulator, uključujući 18% bolesnika koji su prethodno primili lenalidomid; i 44% bolesnika koji su prethodno primili i inhibitor proteasoma i imunomodulator. Na početku, 27% bolesnika bilo je refrakterno na posljednju liniju liječenja. Osamnaest posto (18%) bolesnika bilo je refrakterno samo na inhibitore proteasoma, a 21% bilo je refrakterno na bortezomib. Bolesnici refrakterni na lenalidomid bili su isključeni iz ispitivanja.

Ispitivanje je pokazalo poboljšanje u preživljenju bez progresije (engl. *Progression Free Survival*, PFS) u skupini daratumumab + lenalidomid + deksametazon (DRd) u usporedbi sa skupinom lenalidomid + deksametazon (Rd); medijan preživljenja bez progresije nije postignut u DRd skupini, a bio je 18,4 mjeseca u Rd skupini (omjer rizika [HR]=0,37; 95% CI: 0,27; 0,52; p<0,0001), što je predstavljalo 63%-tno smanjenje rizika progresije bolesti ili smrti u bolesnika liječenih s DRd-om.

Dodatni rezultati djelotvornosti iz POLLUX kliničkog ispitivanja (MMY3003)

Broj bolesnika s mogućnošću ocjene odgovora	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Ukupni odgovor (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-vrijednost a	< 0,0001	
Striktan potpuni odgovor (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Potpuni odgovor (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Vrlo dobar djelomični odgovor (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Djelomičan odgovor (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Medijan vremena do odgovora [mjeseci (95% CI)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Medijan trajanja odgovora [mjeseci (95% CI)]	NP (NP, NP)	17,4 (17,4; NP)
MRD negativna stopa (95% CI) b (%)	29,0 (23,8; 34,7)	7,8 (4,9; 11,5)
Omjer izgleda s 95% CI c	4,85 (2,93; 8,03)	
p-vrijednost d	< 0,000001	

DRd = daratumumab-lenalidomid-deksametazon; Rd = lenalidomid- deksametazon; MRD = minimalna residualna bolest; CI = interval pouzdanosti; NP = nije procjenjivo. a p-vrijednost uz Cochran Mantel-Haenszel Hi-kvadrat test. b Na temelju populacije predviđene za liječenje i praga od 10-4 c Koristi se Hi-kvadrat procjena običnog omjera izgleda (common odds ratio, OR). Omjer izgleda > 1 ukazuje na prednost za DRd. d p-vrijednost je iz omjera vjerojatnosti Hi-kvadrat testa.

Medijan ukupnog preživljenja nije bio dostignut ni za jednu od liječenih skupina. S ukupnim medijanom praćenja od 13,5 mjeseci, omjer rizika za ukupno preživljenje bio je 0,64 (95% CI: 0,40; 1,01; p=0,0534).

CASTOR randomizirano kontrolirano ispitivanje (MMY3004)

Kombinirano liječenje s bortezomibom:

CASTOR kliničko ispitivanje (MMY3004) bilo je otvoreno, randomizirano, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje faze III, te je usporedilo liječenje s lijekom DARZALEX 16 mg/kg u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom (Dvd), s liječenjem bortezomibom i deksametazonom (Vd) u bolesnika s relapsnim ili refrakternim multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju. Bortezomib je bio primijenjen supkutanom injekcijom ili intravenskom infuzijom u dozi od 1,3 mg/m² površine tijela dva puta tjedno tijekom dva tjedna (1., 4., 8. i 11. dan) u ponovljenim 21-dnevnim (3-tjednim) ciklusima liječenja, tijekom ukupno 8 ciklusa. Deksametazon je bio primijenjen peroralno u dozi od 20 mg 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. dan svakog od 8 ciklusa bortezomiba (80 mg/tjedan tijekom dva od tri tjedna ciklusa bortezomiba) li sniženom dozom od 20 mg/tjedan za bolesnike >75 godina, ITM <18,5, slabo kontroliranom šećernom bolešću ili prethodnim nepodnošenjem steroidnog terapije. U dane infuzije lijeka DARZALEX, 20 mg doze deksametazona bilo je primijenjeno kao lijek koji se primjenjuje prije infuzije. Liječenje lijekom DARZALEX nastavilo se do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Randomizirano je ukupno 498 bolesnika; 251 u skupinu DVd i 247 u Vd skupinu. Početne demografske značajke i karakteristike bolesti bile su slične između skupine liječene lijekom DARZALEX kontrolne skupine. Medijan dobi bolesnika bio je 64 godine (raspon 30 do 88 godina) i 12% imalo je ≥75 godina. Šezdeset i devet posto (69%) bolesnika prethodno je primilo inhibitor proteasoma (66% je primilo bortezomib) i 76% primilo je imunomodulator (42% je primilo lenalidomid). Na početku je 32% bolesnika bilo je refrakterno na posljednju liniju liječenja. Trideset i tri posto (33%) bolesnika bilo je refrakterno samo na imunomodulator, a 28% bilo je refrakterno na lenalidomid. Bolesnici refrakterni na bortezomib bili su isključeni iz ispitivanja. Ispitivanje MMY3004 pokazalo je poboljšanje preživljenja bez progresije u DVd skupini u usporedbi s Vd skupinom; medijan preživljenja bez progresije nije postignut u DVd skupini, a bio je 7,2 mjeseca u Vd skupini (HR [95% CI]: 0,39 [0,28; 0,53]; p-vrijednost < 0,0001), što je predstavljalo 61%-tno smanjenje rizika progresije bolesti ili smrti u bolesnika liječenih s DVd-om naspram Vd-a.

Dodatni rezultati djelotvornosti iz CASTOR kliničkog ispitivanja (MMY3004)

Broj bolesnika s mogućnošću ocjene odgovora	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Ukupni odgovor (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
p-vrijednost a	< 0,0001	
Striktan potpuni odgovor (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Potpuni odgovor (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Vrlo dobar djelomični odgovor (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Djelomičan odgovor (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Medijan vremena do odgovora [mjeseci (95% CI)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Medijan trajanja odgovora [mjeseci (95% CI)]	NP (11,5; NP)	7,9 (6,7; 11,3)
MRD negativna stopa (95% CI) b (%)	13,5% (9,6%; 18,4%)	2,8% (1,1%; 5,8%)
Omjer izgleda s 95% CI c	5,37 (2,33; 12,37)	
p-vrijednost d	0,000006	

DVd = daratumumab- bortezomib-deksametazon; Vd = bortezomib-deksametazon; MRD = minimalna residualna bolest; CI = interval pouzdanosti; NP = nije procjenjivo. a p-vrijednost uz Cochran Mantel-Haenszel Hi-kvadrat test. b Na temelju populacije predviđene za liječenje i praga od 10⁻⁴ c Koristi se Hi-kvadrat procjena običnog omjera izgleda (common odds ratio, OR). Omjer izgleda > 1 ukazuje na prednost za DRd. d p-vrijednost je iz omjera vjerojatnosti Hi-kvadrat testa.

4.3. Studije u tijeku

Kliničke studije s daratumumabom, faze I-III, koje su u tijeku, nalaze se u Dodatku II.

5. Troškovi i ekonomske analize

5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu

Ekonomске analize u zdravstvu (poglavito analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA, Cost-Effectiveness Analysis*, odnosno analiza troška i probitaka, engl. *CUA, Cost-Utility Analysis*), čine jednu od domena procesa procjene zdravstvenih tehnologija te pridonose davanju nepristrane, stručne, objektivne i transparentne preporuke o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici. Njihov cilj je optimizirati troškovnu učinkovitost odnosno ostvariti najveću zdravstvenu korist po jedinici uloženi sredstava. Ekonomске analize važan su element procesa procjene zdravstvenih tehnologija u mnogim razvijenim zemljama već mnogo godina.

U Hrvatskoj ne postoji zakonska obveza izrade navedenih ekonomskih (analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA* ili analiza troška i probitaka, engl. *CUA*), već samo zakonska obveza izrade analize utjecaja na proračun, engl. *Budget Impact Analysis, BIA*.

S obzirom na njihovu važnost, i nepostojanje takvih smjernica u Hrvatskoj, u Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija nalaze se i smjernice za izradu *CEA* i *CUA*, nastale prilagodbom međunarodnih smjernica na nacionalnu razinu.

Preduvjet za izradu ekonomske evaluacije neke medicinske tehnologije jest postojanje detaljnog popisa troškova i koristi koji proizlaze iz određene medicinske tehnologije.

Troškovi koji se uzimaju u obzir u ekonomskim evaluacijama najčešće dijelimo na tri vrste: direktni medicinski troškovi, indirektni medicinski troškovi i indirektni troškovi gubitka produktivnosti (tj. troškovi vezani uz privremeni gubitak radne sposobnosti uzrokovani bolešću).

Analiza troška i učinkovitosti (engl. Cost-effectiveness analysis, CEA)

CEA se koristi kada želimo usporediti dvije ili više intervencija vezanih uz isti zdravstveni problem, ponajviše kada uspoređujemo intervenciju koja se trenutačno primjenjuje s intervencijom koja je nova i potencijalno učinkovitija. Pitanje na koje *CEA* odgovara jest da li je nova intervencija ujedno i troškovno učinkovitija.

trošak intervencije 1 – trošak intervencije 2

ICER = -----

Ishod (učinak) intervencije 1 - ishod intervencije 2

Omjer razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije (*ICER*) može se usporediti s omjerima između drugih intervencija i tako rangirati intervencije prema njihovoj troškovnoj učinkovitosti. Troškovno je najučinkovitija intervencija ona s najnižim *ICER*-om.

Drugi, a ujedno i prihvaćeniji način evaluiranja rezultata *CEA* koristiti tzv. granicu isplativosti. U pkarcinomtičnom smislu, *ICER* se uspoređuje s određenom granicom isplativosti i ako je niži od zadane granice, intervencija se može smatrati troškovno učinkovitom.

trošak intervencije 1 – trošak intervencije 2

$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{ishod intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}} < v$

Ishod intervencije 1 - ishod intervencije 2

gdje v označava prag isplativosti. Najveći nedostatak CEA jest činjenica da se međusobno mogu usporediti samo intervencije s istim ili sličnim učinkom.

U Hrvatskoj ne postoji granica isplativosti (engl. ICER treshold).

Analiza troška i probitaka (engl. Cost-utility analysis, CUA)

U CUA, probitak zdravstvene intervencije izražava se pomoću jedinica probitaka. Učinak svih intervencija može se izraziti pomoću jedinica probitaka, što znači da se intervencije s vrlo različitim posljedicama mogu međusobno uspoređivati.

Jedinice su dakle zajednički, ne-monetarni, nazivnik svim zdravstvenim intervencijama, a najznačajniji oblik im je QALY (akronim punog naziva Quality-adjusted Life Year). QALY je mjera korisnosti ili vrijednosti određenog zdravstvenog stanja. Rezultat CUA jest:

trošak intervencije 1 – trošak intervencije 2

$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{QALY 1 - QALY 2} < v$

QALY 1 - QALY 2

5.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza

CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)

Eekspertni odbor (engl. Expert Review Committee (pERC))

Troškovi (1 kanadski dolar =4,877 HRK (9.mj., 2018.))

Približni troškovi po bolesniku, po mjesecu (28 dana)

Podnesena cijena na listi od 598,02\$ po bočici od 100 mg,

i 2,392,08\$ po bočici od 400 mg

*Napomena: Troškovi se izračunavaju na temelju prosječne težine od 70 kg i ukupne površine tijela (engl. body surface area, BSA = 1,7 m²)

Daratumumab-lenalidomid-dexametazon – troškovi režima:

- ciklusi 1 i 2: 35 707,48\$ po 28-dnevnom ciklusu
- ciklusi 3 do 6: 22 311,83\$ po 28-dnevnom ciklusu
- ciklusi nakon toga: 15 614,00\$ po 28-dnevnom ciklusu.

Daratumumab-bortezomib-dexametazon - troškovi režima:

- ciklusi 1 do 3: 31 526, 29\$ po 28-dnevnom ciklusu
- ciklusi 4 do 8: 13 665,43\$ po 28-dnevnom ciklusu
- ciklusi nakon toga: 6710,00\$ po 28-dnevnom ciklusu.

pERC je zaključio da uz predočenu cijenu i uz visoku razinu nesigurnosti u trajanju učinka liječenja i veličini ukupne koristi za ukupno preživljavanje, daratumumab se u kombinaciji s Len-dexom ili Bor-dexom ne može smatrati troškovno učinkovitim u usporedbi sa samim Lenom -dex ili Bor-dex. pERC je također naglasio da bi potencijalni utjecaj na proračun daratumumaba bio značajan zbog visokih troškova trojne terapije i velike populacije za ovo liječenje.

DRd vs Rd

Estimates (range/point)	Submitted	EGP Reanalysis Lower Bound	EGP Reanalysis Upper Bound
ΔE (LY)	3.67	4.65	0.85
Progression-free	2.38	2.89	1.42
Post-progression	1.29	1.75	-0.57
ΔE (QALY)	2.97	3.76	0.71
Progression-free	1.96	2.38	1.16
Post-progression	1.02	1.39	-0.45
ΔC (\$)	\$539,113	\$622,746	\$422,874
ICER estimate (\$/QALY)	\$181,212	\$165,496	\$594,144

DVd vs Vd

Estimates (range/point)	Submitted	EGP Reanalysis Lower Bound	EGP Reanalysis Upper Bound
ΔE (LY)	1.76	2.81	1.13
Progression-free	1.19	1.31	1.08
Post-progression	0.56	0.88	0.05
ΔE (QALY)	1.38	1.72	0.91
Progression-free	0.96	1.06	0.88
Estimates (range/point)	Submitted	EGP Reanalysis Lower Bound	EGP Reanalysis Upper Bound
Post-progression	0.06	0.66	0.04
ΔC (\$)	\$178,779	\$189,690	\$178,583
ICER estimate (\$/QALY)	\$128,839	\$110,273	\$195,399

5.3. Hrvatska

Nema objavljenih podataka.

6. Organizacijski, legalni i etički aspekti

6.1. Organizacijski aspekti

Daratumumab mora primijeniti zdravstveni radnik u okruženju u kojem je dostupna oprema za reanimaciju. Prije i nakon infuzije potrebno je primijeniti lijekove za smanjivanje rizika od reakcija na infuziju daratumumaba.

King i sur. (2018.) su u svom radu istakli razmišljanja vezana uz sestrinsku skrb i aspekte upravljanja liječenjem daratumumabom sa svrhom unapređenja terapijskog iskustva bolesnika koji se njime liječe.

Upravljanje primjenom daratumumaba zahtijeva posebna razmatranja. Primjenjuje se kao intravenozna infuzija i mogu se pojaviti reakcije povezane s infuzijom (engl. infusion-related reactions, IRR). Daratumumab također interferira s rutinskim transfuzijskim testovima, dajući lažno pozitivne rezultate za indirektni antiglobulinski test. Daratumumab se primjenjuje kao i.v. infuzija i stoga je važno utvrditi da bolesnik ima prikladan i.v. pristup za učestala umetanja perifernih i.v. kanila i naknadne infuzije. Ako umetanje perifernih i.v. kanila nije izvedivo, potreban je alternativni venski pristup.

Posebna se pažnja treba posvetiti bolesnicima s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća (KOPB) ili kroničnom astmom. Testiranje forsiranog ekspiratornog volumena u 1. sekundi (FEV1) može se zahtijevati kod bolesnika kod kojih se sumnja na KOPB. Bolesnicima koji koriste inhalacijske bronhodilatatore za blagu astmu treba savjetovati da ponesu inhalatore kod prve infuzije. Kod bolesnika s anamnezom COPD ili teške perzistentne astme, treba razmotriti primjenu lijekova nakon infuzije kao što su antihistaminici, bronhodilatatori kratkog i dugog djelovanja i inhalacijski kortikosteroidi. Daratumumab se propisuje prema tjelesnoj težini bolesnika; mora se zabilježiti točna početna težina. Mjerenje težine treba obaviti prije svake primjene infuzije. Daratumumab je trenutno odobren za uporabu u Australiji u bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim MM. Stoga, postojanje već postojećih bolesti ili nuspojava povezanih s liječenjem prije početka terapije daratumumabom osigurat će točnu procjenu novih simptoma ili pogoršanje već postojećih. Uobičajena bolest ili učinci liječenja mogu uključivati perifernu neuropatiju, citopeniju, trombotske događaje, gastrointestinalne učinke i druge komorbiditete vezane uz stariju dob, kao što su srčana ili respiratorna bolest ili dijabetes. Daratumumab daje lažno pozitivne rezultate za indirektni antiglobulinski test; Coombs-ov test. Bolesnici trebaju dobiti početni fenotip crvenih krvnih zrnaca 1-3 dana prije početka terapije daratumumabom, tako da krv koja je predviđena za transfuziju ispravnog fenotipa. Zdravstvene informacije promiču samozbrinjavanje, informiraju odluke o liječenju i poboljšavaju učinkovitost kliničke skrbi. Uvježbani tim treba osigurati bolesniku i njegovoj obitelji pružanje relevantnih informacija i priliku da postavljaju pitanja o daratumumabu, uključujući raspored liječenja i vjerojatnost trajanja, nuspojavama i reakcijama na infuziju. Bolesnicima treba pružiti pisane informacije u svrhu podrške njihovom učenju i razumijevanju. Važno je da se objasni sekvencioniranje i trajanje liječenja. Svi lijekovi trebaju biti prikazani, uključujući premedikaciju i postmedikaciju i lijekove za liječenje IRR-a. Procjenu lijekova za raspored liječenja treba provoditi ljekarnik prema lokalnoj politici/protokolu. Za napredovanje liječenja treba pripremiti sav papirnatu dio posla, osigurati da ljekarnik razumije da daratumumab ne bi trebao biti rekonstruiran sve do obavijesti na dan infuzije da će infuzija nastaviti. U

centrima u kojima sestre rekonstituiraju monoklonalna antitijela, potrebno je prije rekonstitucije utvrditi da bolesnik nastavlja s infuzijom i za to potrebno vrijeme.

Premedikacija

Da bi se spriječila pojava daratumumabom uzrokovanih IRR-a, u preinfuziji se moraju davati sljedeći lijekovi , približno 1 sat, ali ne duže od 3 sata prije svake infuzije daratumumaba:

Kortikosteroid

Kombinirana terapija:

Primjeniti 20 mg (oralno ili i.v.) deksametazon prije svake infuzije daratumumaba.

oralni antipiretici (paracetamol 500-1000 mg)

Oralni ili i.v. antihistaminici (loratadin 10 mg ili ekvivalent).

Postoji također dokaz da uporaba montelukasta (antagonista leukotrienskih receptora) također može biti učinkovita kao lijek za preinfuziju za IRR.

Bolesnici s anamnezom opstruktivne plućne bolesti zahtijevaju pažljivo nadziranje i mogu biti potrebni dodatni lijekovi nakon infuzije, uključujući bronhodilatatore kratkog i dugotrajnog djelovanja i inhalacijske kortikosteroide. Ti inhalacijski postinfuzijski lijekovi mogu biti prekinuti nakon prve četiri infuzije ako bolesnik nije doživio veće IRR. Bolesnici s MM imaju povećan rizik od razvoja virusnih infekcija, uključujući herpes zoster. Za bolesnike koji primaju daratumumab preporučuje se prevencija herpes zoster-a sa svrhom prevencije reaktiviranja herpes zoster virusa. Antivirusnu profilaksu treba započeti unutar 1 tjedna nakon početka primjene daratumumaba i nastaviti 3 mjeseca nakon završetka liječenja.

6.1.1. Smjernice i preporuke profesionalnih stručnih društava

Vidjeti gore navedeno.

7. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije

Kanadsko povjerenstvo za procjenu onkoloških lijekova, listopad 2017.

Panel eksperata za kliničke smjernice (engl. Clinical guidance panel, CGP) napomenuo je da su bolesnici koji su prethodno primali lenalidomid ili bortezomib i i imali recidiv i/ili su bili refraktorni, bili isključeni iz CASTOR i POLLUX kliničkih ispitivanja; međutim iz perspektive kliničke prakse, bolesnicima bi bilo dozvoljeno liječenje daratumumabom ukoliko je njihova bolest napredovala nakon prve linije terapije. CGP je primijetio da je učinak daratumumaba neovisan o lenalidomidu, bortezomibu i deksametazonu i prema njihovom mišljenju daratumumab se može koristiti čak i u slučaju refraktornosti na lenalidomid/bortezomib i/ili nakon progresije. CGP je zabilježio zahtjev provincijalne savjetodavne službe (engl. Provincial Advisory group, PAG) za smjernice o upotrebi daratumumaba u kombinaciji s lenalidomidom ili bortezomibom i deksametazonom kod novih bolesnika u odnosu na prevalentne/bolesnike s teškoćama u prethodnom liječenju. CGP smatra da bi bolesnici koji su imali jednu prethodnu liniju terapije bili podobni za daratumumab + lenalidomid/bortezomib + dexametazon. Osim toga, za bolesnike koji imaju više relapsa, razumno je da ih se liječi daratumumabom

+lenalidomid/bortezomib + dexametazon. CGP je napomenuo da ne može biti konsenzusa o sekvenciranju (određivanju redoslijeda) terapije i izbor ovisi o prethodnoj liniji terapije, prethodnom odgovoru(ima) na linije terapije, trajanju odgovora, nuspojavama, bolesnikovim čimbenicima, čimbenicima bolesti (npr. genetik) i pristupu lijekovima. CGP panel je također primijetio da bi bolesnici na terapiji održavanja niskom dozom lenalidomida ili bortezomiba bili podobni za terapiju daratumumab + lenalidomid/ bortezomib + dexametazon.

CGP je primijetio da su sva ispitivanja uključena u mrežnu metaanalizu (ASPIRE, POLLUX i CASTOR), uključivala bolesnike koji su morali imati barem jednu liniju terapije, sve dok nisu bili refraktorni ili imali recidiv na lenalidomidu i deksametazonu ili bortezomibu i deksametazonu. Iako nije poznato da li je analiza kontrolirala učinke modifikatora, važni modifikatori učinka mogu biti dob, opće tjelesno stanje (engl. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), broj linija prethodne terapije, citogenetski profil, refraktorna bolest do posljednje linije terapije, ISS stadij bolesti, prethodna autologna transplantacija matičnih stanica. Populacije studija POLLUX-a i CASTOR-a nisu bile manje teško liječene nego li u ASPIRE studiji; međutim, CGP je naveo da intervencije iz neovisnih ispitivanja koje informiraju mrežnu meta-analizu nikada prema definiciji neće biti potpuno usporedive i mogu se izvući samo neizravni zaključci. Prihvaćajući ovu metodološku opomenu proizašlu iz procjene mrežne meta-analize, PFS i OS s daratumumabom su barem jednako dobri, ako ne i bolji od karfilzomiba.

Panel za kliničke smjernice je zaključio da postoji ukupna neto klinička korist koja se može izvesti iz dodavanja daratumumaba u standardnu terapiju za bolesnike s recidivirajućim ili refraktornim multiplim mijelomom. Panel je temeljio ovaj zaključak na rezultatima dvaju dobro provedenih randomiziranih, otvorenih kliničkih studija koje pokazuju klinički i statistički značajna poboljšanja u preživljenju bez progresije bolesti i stopama ukupnog odgovora. Sniženje cijene lijeka dovest će do troškovne učinkovitosti liječenja.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), veljača 2018.

Odrasli s recidivirajućim i refraktornim multiplim mijelomom

Podaci koje je proizvođač prezentirao za procjenu dodatne koristi daratumumaba kod odraslih osoba s recidivirajućim i refraktornim multiplim mijelomom, čija je prethodna terapija uključivala PI i IMiD, a koji su pokazali napredovanje bolesti na posljednjoj terapiji, nisu bili prikladni za izvođenje zaključka o dodatnoj koristi. Stoga dodatna prednost daratumumaba za ove bolesnike nije dokazana.

Daratumumab - vjerojatnost i opseg dodatne koristi

Indikacija	Odgovarajuća terapija usporedbe*	Vjerojatnost i produženje dodatne koristi
------------	---	---

Daratumumab u kombinaciji s lenalidomidom i dexametazonom, ili u kombinaciji s bortezomibom i dexametazonom: Odrasli bolesnici s multiplim mijelomom koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju **	Bortezomib u kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doxorubicinom ili bortezomibom u kombinaciji s dexametazonom ili lenalidomid u kombinaciji s dexametazonom ili elotuzumab u kombinaciji s lenalidomidom i dexametazonom	Za daratumumab u kombinaciji s bortezomibom i dexametazonom : dodatna korist nije dokazana
		Za daratumumab u kombinaciji s lenalidomidom i dexametazonom : muškarci dodatna korist nije dokazana žene indikacija velike dodatne koristi

*Specificirana od G-BA – nadležno tijelo za odluke u zdravstvu. U slučajevima kada je tvrtka, zbog G-BA-ove specifikacije odgovarajuće terapije usporedbe, mogla odabrati terapiju usporedbi između nekoliko opcija, odgovarajući izbor tvrtke tiskan je podebljanim slovima. ** za sadašnju terapijsku indikaciju se pretpostavlja da se upotreba daratumumaba u kombinaciji s lenalidomidom i dexametazonom, ili u kombinaciji s bortezomibom i dexametazonom provodi u okviru indukcijskog liječenja koji inducira remisiju (engl. remission-inducing induction treatment). Kemoterapija visoke doze s transplantacijom matičnih stanica, koja može biti naknadna mogućnost liječenja, stoga nije opcija kao dio odgovarajuće terapije usporedbe.

Pozitivni i negativni učinci procjene daratumumab + lenalidomid + dexametazonu usporedbi s lenalidomidom i dexametazonom

Pozitivni učinci	Negativni učinci
Mortalitet <ul style="list-style-type: none"> • Ukupno preživljavanje <ul style="list-style-type: none"> ○ sex (žene): indikacija dodatne koristi - proširenje: "znatno" 	
Kvaliteta života povezana sa zdravljem <ul style="list-style-type: none"> • socijalno funkcioniranje: nagovještaj dodatne koristi - proširenje: "manje" 	Kvaliteta života povezana sa zdravljem simptomima (fizičko funkcioniranje) <ul style="list-style-type: none"> • < 65 godina: nagovještaj manje koristi - proširenje: "manje"
	Ozbiljne/teške nuspojave <ul style="list-style-type: none"> • Teške nuspojave (CTCAE stupanj 3–4): <ul style="list-style-type: none"> ○ ISS stadij (stadij I): manja ili veća škodljivost - proširenje: "znatno" • febrilna neutropenija: nagovještaj veće štetnosti - proširenje: "manje"
Simptomi koji nisu ozbiljni/teški/kasne komplikacije <ul style="list-style-type: none"> • simptomi (insomnia): <ul style="list-style-type: none"> ○ ISS stadij II: nagovještaj dodatne koristi - proširenje: "prilično" • simptomi (proljevi): <ul style="list-style-type: none"> ○ etnička pripadnost (bijela rasa): nagovještaj dodatne koristi - proširenje: "manje" 	Nuspojave koje nisu ozbiljne/teške <ul style="list-style-type: none"> • gastrointestinalni poremećaji i respiratorni poremećaji: nagovještaj veće štetnosti - proširenje: "manje" • torakalni i medijastinalni poremećaji: nagovještaj veće štetnosti - proširenje: "manje"
CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; ISS: International Staging System	

HAS, 2017.

Povjerenstvo je zaključilo kako je terapijski učinak važan u navedenoj indikaciji. Vezano uz dodanu terapijsku vrijednost, budući su rezultati temeljeni primarno na preživljenju bez progresije bolesti i stopama ukupnog odgovora, navedene kombinacije donose malu dodanu terapijsku vrijednost (ATB IV). Povjerenstvo je donijelo pozitivnu odluku o navedenom lijeku u predloženim kombinacijama i indikaciji.

8. Zaključak i preporuke

ESMO kliničke smjernice (2017.) navode značajnu učinkovitost daratumumaba u prvom i u daljnim recidivima u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom [II, A] ili lenalidomidom i deksametazonom [II, A]. Obje trostruke kombinacije povećavaju preživljenje bez progresije bolesti. U podmaklim slučajevima multiplog mijeloma, odobreno je liječenje pomalidomid plus niska doza deksametazona i daratumumab.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology kliničke smjernice (V4.2018.) navode poželjna liječenja za prethodno liječeni multipli mijelom kombinacije daratumumab/bortezomib/dexametazon i daratumumab/lenalidomid/ dexametazon, a u druga preporučena liječenja svrstani su daratumumab i kombinacija daratumumab/pomalidomid/dexametazon.

Klinička učinkovitost i sigurnost

Terapija lijekom daratumumabom u kombinaciji s deksametazonom i lenalidomidom ili bortezomibom bila je predmet drugih dvaju glavnih ispitivanja kojima su bili obuhvaćeni bolesnici u kojih se nakon terapije drugim lijekovima multipli mijelom vratio ili bolesnici nisu reagirali na terapiju. Glavno mjerilo djelotvornosti bilo je vrijeme koje su bolesnici živjeli bez pogoršanja bolesti (preživljenje bez progresije bolesti). U prvom od tih ispitivanja, kojim je bilo obuhvaćeno 569 bolesnika, 78 % bolesnika koji su primali daratumumab u kombinaciji s deksametazonom i lenalidomidom tijekom 18 mjeseci živjelo je bez pogoršanja bolesti, u odnosu na 52 % bolesnika koji su primali deksametazon i lenalidomid. U drugom ispitivanju, kojim je bilo obuhvaćeno 498 bolesnika, 61 % bolesnika koji su primali daratumumab u kombinaciji s deksametazonom i bortezomibom tijekom 12 mjeseci živjelo je bez pogoršanja bolesti, u odnosu na 27 % bolesnika koji su primali deksametazon s bortezomibom. Najčešće nuspojave lijeka daratumumaba (koje se mogu javiti u otprilike 1 na 2 osobe) su reakcije na infuziju kao što su problemi s disanjem, kašalj, hunjavica ili začepljen nos, nadraženo grlo, mučnina (slabost), povraćanje i zimica. Ostale česte nuspojave (javljaju se u najmanje 1 na 5 bolesnika) su umor, vrućica, mučnina (slabost), proljev, grčevi u mišićima, infekcije gornjih dišnih putova (kao što su infekcije nosa i grla), neutropenija (smanjenje razine neutrofila, vrste bijelih krvnih stanica), anemija (smanjenje broja crvenih krvnih stanica), trombocitopenija (smanjenje broja krvnih pločica) i periferna senzorna neuropatija (oštećenja živaca u rukama i nogama).

Nedavno objavljene meta analize kliničke učinkovitosti i sigurnosti pokazale su da je liječenje monoklonalnim antitijelima u kombinaciji s bortezomibom ili lenalidomidom plus deksametazon rezultiralo boljim ishodom za omjere rizika (engl. Hazard ratios, HRs), preživljavanje bez progresije bolesti

(engl. Progression-free survival, PFS) i ukupno preživljenje (engl. Overall survival, OS), omjere rizika (engl. Risk ratios, RR) za potpuni odgovor (engl. Complete response, CR), vrlo dobar djelomični odgovor (engl. Very good partial response, VGPR), ukupni odgovor (engl. Overall response, OR), progresivna bolest plus stabilna bolesti (engl. Progressive disease plus stable disease, PD + SD) i uobičajene neželjene događaje najmanje 3. stupnja (engl. Grade 3 adverse events) u odnosu na inhibitore histonske deacetilaze (HDACi). Daratumumab plus bortezomib ili lenalidomid i deksametazon mogu značajno poboljšati PFS u usporedbi s HDACi plus bortezomib ili lenalidomid i deksametazon uz najmanji rizik od smrti. Trojna terapija s daratumumabom (daratumumab, lenalidomid i deksametazon) bila je superiornija od ostalih trojnih terapija za liječenje, a monoterapija daratumumabom je bila učinkovitija od bilo kojeg pojedinačnog lijeka u bolesnika s poteškoćom u prethodno liječenom multiplom mijelomu.

Troškovna učinkovitost

Ekonomske analize samo su dio HTA procjena. Provode se nakon dokaza relativne kliničke učinkovitosti i sigurnosti. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti zbog nepostojanja stručnjaka za iste. Zbog nedostatnog zakonskog okvira i nedostatnih financijskih sredstva nije moguće angažirati niti međunarodne stručnjake za provedbu istih.

Rezultati primarnih ekonomskih analiza drugih zemalja nisu primijenjivi na razini Hrvatske. Naime rezultati primarnih analiza troškovne učinkovitosti različiti su ovisno o državama gdje su navedene analize provedene, a prema granicama isplativosti određene države.

Regulatorni okvir u Hrvatskoj omogućava sklapanje posebnog ugovora između podnositelja prijedloga (za stavljanje lijeka na liste lijekova HZZO-a i na popis posebno skupih lijekova) i HZZO-a kojim se uređuju odnosi financiranja za taj lijek.

Preporuka je staviti lijek daratumumab (Darzalex) na Osnovnu listu lijekova i Popis posebno skupih lijekova, sa sljedećom smjernicom za primjenu lijeka: „Darzalex (daratumumab) u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom ili bortezomibom i deksametazonom, za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju. Odobravaju se 4 ciklusa liječenja. Nastavak liječenja je moguć isključivo kod pozitivnog tumorskog odgovora na provedeno liječenje (potpun odgovor, vrlo dobar djelomičan odgovor, djelomičan odgovor ili stabilna bolest). Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove.“ Regulatorni okvir u Hrvatskoj omogućava sklapanje posebnog ugovora između podnositelja prijedloga (za stavljanje lijeka na liste lijekova HZZO-a i na popis posebno skupih lijekova) i HZZO-a kojim se uređuju odnosi financiranja za taj lijek.

9. Literatura

1. <https://emedicine.medscape.com/article/204369-overview#a4>
2. Musolino C, Allegra A, Innao V, Allegra AG, Pioggia G, Gangemi S. Inflammatory and Anti-Inflammatory Equilibrium, Proliferative and Antiproliferative Balance: The Role of Cytokines in Multiple Myeloma. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:1852517.
3. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol*. 2016;43(6):676-81.
4. Koutros S, Baris D, Bell E, Zheng T, Zhang Y, Holford TR, et al. Use of hair colouring products and risk of multiple myeloma among US women. *Occup Environ Med*. 2009;66(1):68-70.
5. http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_site_prev.asp?selection=17270&title=Multiple+myeloma&ex=0&europe=4&window=1&sort=0&submit=%C2%A0Execute%C2%A0
http://globocan.iarc.fr/old/burden.asp?selection_pop=63990&Text-p=European+Union+%28EU-28%29&selection_cancer=17270&Text-c=Multiple+myeloma&pYear=3&type=0&window=1&submit=%C2%A0Execute%C2%A0
http://globocan.iarc.fr/old/burden.asp?selection_pop=46191&Text-p=Croatia&selection_cancer=17270&Text-c=Multiple+myeloma&pYear=3&type=0&window=1&submit=%C2%A0Execute%C2%A0
https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/03/Bilten_2015_rak_final.pdf
6. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv52-iv61.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. Multiple myeloma. NCCN evidence Blocks., Version 4.2018. (2018).
8. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2863–2869.
9. European Medicines Agency. Sažetak opisa svojstava lijeka Darzalex.pdf> 2018 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004077/WC500207296.pdf].
10. Dimopoulos MA, Kaufman JL, White D, Cook G, Rizzo M, Xu Y, et al. A Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(3):163-73 e6.
11. European Medicines Agency. Darzalex, daratumumab. Sažetak za javnost, EPAR. London, UK.
12. Maiese EM, Ainsworth C, Le Moine JG, Ahdesmaki O, Bell J, Hawe E. Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther*. 2018;40(3):480-94 e23.
13. Zheng Y, Shen H, Xu L, Feng J, Tang H, Zhang N, et al. Monoclonal Antibodies versus Histone Deacetylase Inhibitors in Combination with Bortezomib or Lenalidomide plus Dexamethasone for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: An Indirect-Comparison Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Immunol Res*. 2018;2018:7646913.
14. Zhang T, Wang S, Lin T, Xie J, Zhao L, Liang Z, Li Y, Jiang J. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncotarget*. 2017;8(20):34001-17.
15. Costello C. An update on the role of daratumumab in the treatment of multiple myeloma. *Ther Adv Hematol*. 2017;8(1):28-37.
16. Dimopoulos MA et al, for the POLLUX Investigators. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375:1319-31.

17. Moreau P et al. Efficacy of Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone Alone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Among Patients with 1 to 3 Prior Lines of Therapy Based on Previous Treatment Exposure: Updated Analysis of Pollux. *Blood* 2016 128:489.
18. Palumbo A et al, for the CASTOR Investigators. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:754-66.
19. National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Daratumumab in combination with bortezomib for treating relapsed or refractory multiple myeloma [ID974] 2018 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10174>].
20. National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Daratumumab in combination with bortezomib for treating relapsed or refractory multiple myeloma [ID974]. Committee papers, 2018 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10174>. https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=darzalex&cond=Multiple+Myeloma&recrs=d&age_v=&age=1&gndr=&type=&rslt=&Search=Apply]
21. Pan Canadian Oncology Drug Review. pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC) FINAL RECOMMENDATION 2017 [Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_daratumumab_darzalex_mm_2ndln_fn_rec.pdf].
22. King T, Jagger J, Wood J, Woodrow C, Snowden A, Haines S, Crosbie C, Houdyk K. Best Practice for the Administration of Daratumumab in Multiple Myeloma: Australian Myeloma Nurse Expert Opinion. *Asia Pac J Oncol Nurs* [serial online] 2018 [cited 2018 Sep 12];5:270-84. Available from: <http://www.apjon.org/text.asp?2018/5/3/270/229879>
23. pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Clinical Guidance Report . Daratumumab (Darzalex) for Multiple Myeloma 2017 [Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_daratumumab_darzalex_mm_2ndln_fn_cgr.pdf].
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen QWiG Reports – Commission No. A17-40. Daratumumab (multiple myeloma) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1. Extract; 2017.

Dodatak I Procjene GLOBOCAN-a - Grafički prikaz - Procijenjena incidencija i prevalencija, odrasla populacija: oba spola (Globocan, 2012.) / proporcija na 100 000

POPULACIJA	*Kvaliteta	Incidencija	1-god prevalencija (prop.)	3-god prevalencija (prop.)	5-god prevalencija (prop.)
Bjelorusija	A2	282	202 (2.5)	448 (5.5)	595 (7.4)
Bugarska	A2	240	173 (2.7)	385 (6.1)	507 (8.0)
Češka Republika	A2	426	289 (3.2)	616 (6.8)	785 (8.7)
Mađarska	G1	257	181 (2.1)	403 (4.7)	535 (6.3)
Republika Moldavija	G1	53	38 (1.3)	85 (2.9)	112 (3.8)
Poljska	C3	1421	1035 (3.2)	2198 (6.7)	2818 (8.6)
Rumunjska	E1	644	451 (2.5)	1019 (5.6)	1356 (7.5)
Ruska Federacija	D2	2735	1977 (1.6)	4410 (3.7)	5822 (4.8)
Slovačka	A1	284	203 (4.4)	452 (9.7)	596 (12.8)
Ukrajina	A2	778	572 (1.5)	1288 (3.4)	1706 (4.4)
Danska	A2	311	233 (5.1)	508 (11.0)	654 (14.2)
Estonija	A1	70	48 (4.3)	108 (9.6)	145 (12.9)
Finska	A1	358	272 (6.0)	619 (13.7)	816 (18.1)
Island	A1	17	14 (5.4)	44 (16.9)	64 (24.6)
Irska	A1	294	193 (5.4)	423 (11.8)	554 (15.4)
Latvija	A1	82	58 (3.0)	127 (6.6)	167 (8.7)
Litva	A1	187	131 (4.7)	286 (10.2)	374 (13.3)
Norveška	A2	456	357 (8.8)	828 (20.5)	1112 (27.5)
Švedska	A2	625	512 (6.5)	1208 (15.3)	1617 (20.4)
Velika Britanija	A1	4650	3229 (6.2)	7126 (13.7)	9348 (18.0)
Albanija	G3	13	11 (0.4)	26 (1.0)	36 (1.4)
Bosna i Hercegovina	D5	44	36 (1.1)	84 (2.6)	115 (3.6)
Hrvatska	A2	229	179 (4.8)	425 (11.4)	583 (15.6)
Cipar	A3	44	36 (3.9)	88 (9.4)	119 (12.7)
Grčka	G3	567	435 (4.5)	1024 (10.5)	1400 (14.4)
Italija	B2	5362	4154 (7.9)	10017 (19.1)	13906 (26.6)
Makedonija	G3	21	16 (0.9)	41 (2.4)	57 (3.3)
Malta	A1	19	14 (3.9)	34 (9.5)	45 (12.5)
#Crna Gora	G6	12	12 (2.3)	28 (5.5)	37 (7.2)
Portugal	C3	513	344 (3.8)	811 (8.9)	1128 (12.4)
Srbija	B2	292	238 (2.9)	562 (6.9)	767 (9.4)
Slovenija	A1	134	99 (5.6)	225 (12.8)	303 (17.3)
Španjolska	B2	2420	1830 (4.6)	4258 (10.7)	5730 (14.5)
Austrija	A2	476	326 (4.5)	717 (9.9)	942 (13.0)
Belgija	A2	835	655 (7.3)	1589 (17.7)	2217 (24.7)
Francuska	B2	6022	4872 (9.4)	11711 (22.6)	16088 (31.1)
Njemačka	B2	5945	4147 (5.8)	9045 (12.7)	11716 (16.5)
Luxemburg	D2	24	23 (5.3)	63 (14.6)	85 (19.7)
Nizozemska	A2	1201	923 (6.7)	2108 (15.3)	2800 (20.3)
Švicarska	B2	578	470 (7.1)	1080 (16.4)	1430 (21.7)

Italik – zemlja za koju nisu bili dostupni podaci Dostupnost podataka o incidenciji: A. Visoka kvaliteta* nacionalni podaci ili visoko kvalitetni regionalni (pokrivenost veća od 50%). B. Visoko kvalitetni * regionalni (pokrivenost između 10% i 50%). C. Visoko kvalitetni * regionalni (pokrivenost niža od 10%). D. Nacionalni podaci(stope). E. Regionalni podaci(stope). F.podaci o učestalosti. G. Bez podataka.

Procijenjeni mortalitet, odrasla populacija: oba spola, grube i dobno standardizirane stope na 100 000 (*Globocan, 2012.*)

POPULACIJA	*Kvaliteta	Broj	Gruba stopa	Dobno standardizirana stopa	Kumulativni rizik (0-74), %
Albanija	G3	10	0.3	0.3	0.03
Austrija	A2	331	3.9	1.5	0.16
Bjelorusija	A2	216	2.3	1.3	0.18
Belgija	A2	484	4.5	1.6	0.17
Bosna i Hercegovina	D5	30	0.8	0.5	0.06
Bugarska	A2	108	1.5	0.7	0.09
Hrvatska	A2	140	3.2	1.3	0.16
Cipar	A3	30	2.7	1.5	0.16
Češka Republika	A2	328	3.1	1.4	0.16
Danska	A2	241	4.3	1.8	0.21
Estonija	A1	54	4.0	1.7	0.20
Finska	A1	274	5.1	1.9	0.20
Francuska	B2	2764	4.4	1.6	0.17
Makedonija	G3	18	0.9	0.6	0.07
Njemačka	B2	3780	4.6	1.5	0.17
Grčka	G3	380	3.3	1.2	0.12
Mađarska	G1	203	2.0	0.9	0.11
Island	A1	11	3.4	1.5	0.12
Irska	A1	159	3.5	1.9	0.19
Italija	B2	3194	5.2	1.7	0.19
Latvija	A1	73	3.3	1.5	0.19
Litva	A1	116	3.5	1.7	0.22
Luxemburg	D2	15	2.9	1.3	0.15
Malta	A1	13	3.1	1.4	0.17
#Crna Gora	G6	9	1.4	1.0	0.15
Norveška	A2	254	5.1	2.2	0.23
Poljska	C3	1215	3.2	1.6	0.20
Portugal	C3	365	3.4	1.4	0.15
Republika Moldavija	G1	36	1.0	0.7	0.10
Rumunjska	E1	344	1.6	0.9	0.11
Ruska Federacija	D2	2180	1.5	0.9	0.12
Srbija	B2	241	2.4	1.4	0.18
Slovačka	A1	127	2.3	1.3	0.15
Slovenija	A1	102	5.0	2.0	0.21
Španjolska	B2	1675	3.6	1.3	0.14
Švedska	A2	507	5.3	2.0	0.21
Švicarska	B2	335	4.3	1.7	0.19
Nizozemska	A2	641	3.8	1.6	0.17

Ukrajina	A2	485	1.1	0.6	0.08
Velika Britanija	A1	2799	4.5	1.8	0.19

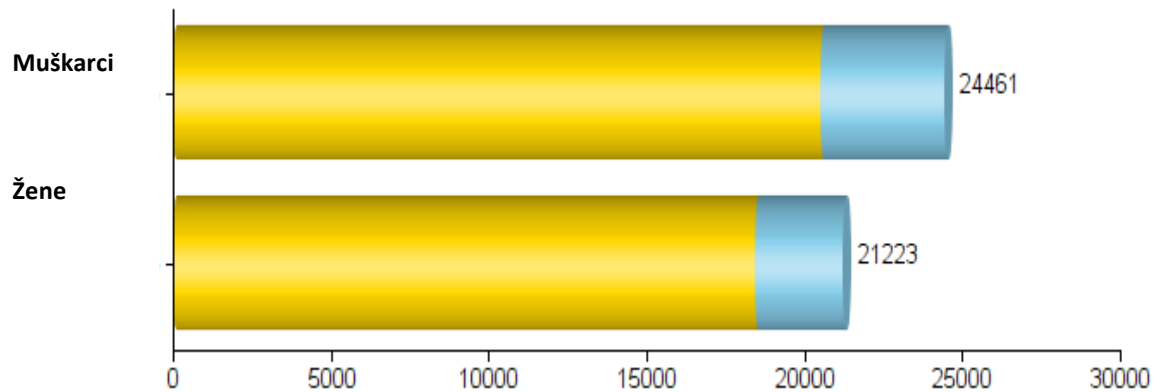
Predikcija multiplog mijeloma za Europsku Uniju, 2012. i 2025.g.

Multipli mijelom, Europska unija, GLOBOCAN 2012 (IARC)				
Godina	Procijenjeni broj novih karcinoma (sve starosne dobi)	Muškarci	Žene	Oba spola
2012.		18043	15599	33642
	Dob<65	5879	4303	10182
	Dob>=65	12164	11296	23460
2025.		22192	18420	40612
	Dob<65	5879	4303	10182
	Dob>=65	15829	13849	29678
	Demografske promjene			
		4149	2821	6970
	Dob<65	484	268	752
	Dob>=65	3665	2553	6218

Prognoze za populaciju su izdvojene su iz *United Nations, World Population prospects, the 2012 revision*.

Brojevi su izračunati pomoću dobno specifične stope i odgovarajuće populacije 10 dobnih skupina.

Multipli mijelom, predikcija za Europsku uniju - Broj novih slučajeva u 2025.g. (sve starosne dobi)



- Svijetli dio stupca – incidencija u 2012.g.
- Tamni dio stupca – demografski učinak

Incidencija- predikcija za Europsku Uniju, GLOBOCAN 2012 baze podataka za oba spola u 2025. godini (23.07.2018)

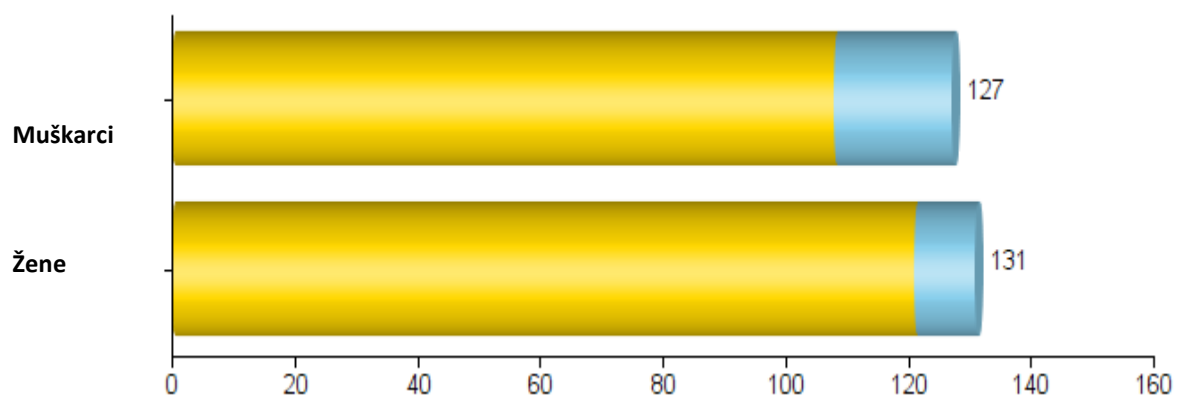
Predikcija multiplog mijeloma za Hrvatsku, 2012. i 2025.g.

Multipli mijelom, Hrvatska, <i>GLOBOCAN 2012 (IARC)</i>				
Godina	Procijenjeni broj novih karcinoma (sve starosne dobi)	Muškarci	Žene	Oba spola
2012.		108	121	229
	dob < 65	34	41	75
	dob >= 65	74	80	154
2025.		127	131	258
	dob < 65	32	38	70
	dob >= 65	95	93	188

Demografske promjene	19	10	29
dob < 65	-2	-3	-5
dob >= 65	21	13	34

Multipli mijelom, predikcija za Hrvatsku

Broj novih slučajeva u 2025. g. (sve starosne dobi)



- Svijetli dio stupca – incidencija u 2012.g.
- Tamni dio stupca – demografski učinak

Incidencija - predikcija za Hrvatsku, GLOBOCAN 2012 baze podataka za oba spola u 2025. godini (23.07.2018)

Dodatak II Studije u tijeku

NCT ID	Naziv istraživanja	Sponzor	Broj ispitanika	Ustroj istraživanja	Početak	Planirani završetak
Kliničke studije u tijeku koje više ne regrutiraju sudionike iz javno dostupnog registra Clinical Trials.gov, na dan 21.08.2018.						
NCT02626481	A Multicenter Open Label Phase II Study of Daratumumab in Combination With Dexamethasone in Multiple Myeloma Resistant or Refractory to Bortezomib and Lenalidomide and Pomalidomide - an IFM 2014-04 Study	University Hospital, Lille	64	Intervencijsko, otvoreno, faza 2	28. 12. 2015.	Siječanj, 2021.
NCT02918331	A Phase 1b Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone (DRd) in Japanese Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High-dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation	Janssen Pharmaceutical K.K.	7	Intervencijsko, otvoreno, faza 1 b	27.9.2016.	15.4.2020.
NCT03357952	Randomized, Open-label, Multicenter, Multiphase Study of JNJ-63723283, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, Administered in Combination With Daratumumab , Compared With Daratumumab Alone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	Janssen Research & Development, LLC	10	Intervencijsko, otvoreno, randomizirano	16.11.2017.	15.12.2019.
NCT01615029	An Open Label, International, Multicenter, Dose Escalating Phase I/II Trial Investigating the Safety of Daratumumab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma	Janssen Research & Development, LLC	45	Intervencijsko, otvoreno	26.06.2012.	08.12.2022.
NCT02136134	Phase 3 Study Comparing Daratumumab , Bortezomib and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	Janssen Research & Development, LLC	499	Intervencijsko, otvoreno, randomizirano	15.08.2014.	15.06.2021.
NCT02076009	Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Actual Study Start Date ☐: May 23, 2014	Janssen Research & Development, LLC	569	Intervencijsko, otvoreno, randomizirano	23.05.2014.	29.09.2020.
NCT02252172	A Phase 3 Study Comparing Daratumumab , Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High Dose Therapy	Janssen Research & Development, LLC	745	Intervencijsko, otvoreno, randomizirano	16.02.2015.	22.11.2022.
NCT02807454	A Phase 2, Multicenter, Open-label, Study to Determine the Safety and Efficacy for the Combination of Durvalumab (DURVA) and Daratumumab (DARA) (D2) in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	Celgene	37	Intervencijsko, otvoreno, randomizirano	07.07.2016.	08.04.2019.

NCT01946477	A Phase 2, Multicenter, Multi -cohort, Open-label Study of Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone or Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone and Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Following Lenalidomide Based Therapy in the First or Second Line Setting.	Celgene	162	Intervencijsko, otvoreno	29.05.2014.	31.10.2024.
NCT02874742	Phase 2, Randomized, Open-Label Study Comparing Daratumumab , Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (D-RVd) Versus Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVd) in Subjects With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Eligible for High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation	Janssen Research & Development, LLC	224	Intervencijsko, otvoreno, randomizirano	29.08.2016.	30.12.2021.
NCT01998971	An Open-Label, Multicenter, Phase 1b Study of JNJ-54767414 (HuMax CD38) (Anti-CD38 Monoclonal Antibody) in Combination With Backbone Regimens for the Treatment of Subjects With Multiple Myeloma	Janssen Research & Development, LLC	260	Intervencijsko, otvoreno	18.02.2014.	12.07.2020.
NCT02195479	A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-label Study of VELCADE (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination With VMP (D-VMP), in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High-dose Therapy	Janssen Research & Development, LLC	706	Intervencijsko, otvoreno, randomizirano	09.12.2014.	20.10.2021.
NCT02955810	Phase Ib Study of Weekly Cyclophosphamide-Bortezomib-Dexamethasone (CyBorD) With Daratumumab (DARA) in Transplant Eligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM): "The CyBorD-DARA Study	National University of Ireland, Galway, Ireland	18	Intervencijsko, otvoreno	11. 2016.	11.2020.
NCT02951819	Daratumumab Plus Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (Dara-CyBorD) in Previously Untreated and Relapsed Subjects With Multiple Myeloma	Janssen Scientific Affairs, LLC	101	Intervencijsko, otvoreno	09.11.2016.	25.12.2020.
NCT02336815	A Phase 2b, Open-Label, Single-Arm Study of Selinexor (KPT-330) Plus Low-Dose Dexamethasone (Sd) in Patients With Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide, Pomalidomide, Bortezomib, Carfilzomib, and an Anti-CD38 Monoclonal Antibody (mAb) Daratumumab , and Refractory to Prior Treatment With Glucocorticoids, an Immunomodulatory Agent, a Proteasome Inhibitor, and an the Anti-CD38 mAb Daratumumab	Karyopharm Therapeutics Inc	202	Intervencijsko, otvoreno	05.2015.	10.2019.

Kliničke studije u tijeku koje više ne regrutiraju sudionike iz javno dostupnog registra **WHO International Clinical Trials Registry Platform**, na dan 22.08.2018.

NCT ID	Naziv istraživanja	Sponzor	Broj ispitanika	Ustroj istraživanja	Početak	Planirani završetak
EUCTR2017-000044-18-ES	Induction therapy with bortezomib-melphalan and prednisone (VMP) followed by lenalidomide and dexamethasone (Rd) versus carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) plus/minus daratumumab, 18 cycles, followed by consolidation and maintenance therapy with lenalidomide and daratumumab: phase III, multicenter, randomized trial for elderly fit newly diagnosed multiple myeloma patients aged between 65 and 80 years - GEM2017FIT	Fundación PETHEMA	462	Intervencijsko, randomizirano, kontrolirano, otvoreno, faza I	04/07/2018.	2031.
EUCTR2017-002326-21-ES	An Open-label, Multicenter, Phase 2 trial of selinexor (KPT-330), bortezomib and low-dose dexamethasone plus daratumumab (SELIBORDARA) for the treatment of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma - GEM-SELIBORDARA	Fundación PETHEMA	62	Intervencijsko, otvoreno	11/05/2018.	2023.
EUCTR2017-003950-18-GR	Efficacy of Daratumumab in Patients with Relapsed/Refractory Myeloma with Renal Impairment - The DARE study	Hellenic Society of Hematology	38	Intervencijsko, faza II	15/12/2017.	2020.
EUCTR2017-003951-44-GR	A Prospective, Multicenter, Non-comparative, Open-label, Phase II Study to Evaluate the Effects of Daratumumab Monotherapy on Bone Parameters in Patients with Relapsed and /or Refractory Multiple Myeloma who Have Received at least 2 Prior Lines of Therapy including Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor - The REBUILD study	Hellenic Society of Hematology	57	Intervencijsko, faza II	15/12/2017.	2019.
EUCTR2017-002120-24-CZ	An Open-Label Phase 1/2a Study of the Safety and Efficacy of Melflufen and Dexamethasone in Combination with either Bortezomib or Daratumumab in Patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma - Anchor Trial	Oncopeptides AB	80	Intervencijsko, otvoreno, faza II	14/12/2017.	2019.
EUCTR2017-000206-38-SE	A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous vs. Intravenous Administration of Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	Janssen-Cilag International N.V.	480	Intervencijsko, randomizirano, kontrolirano, otvoreno	04/10/2017.	2019.
EUCTR2017-002611-34-BE	A Randomized, Open-label, Multicenter, Multiphase Study of JNJ-63723283, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, Administered in Combination with Daratumumab, Compared with Daratumumab Alone in Subjects with	Janssen-Cilag International N.V.	386	Intervencijsko, randomizirano, kontrolirano, otvoreno, faza II	16/10/2017.	2019.

	Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.					
EUCTR2017-001618-27-GR	A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of Therapy With Both Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor. - The APOLLO Study	European Myeloma Network (EMN)	302	Intervencijsko, randomizirano, kontrolirano, otvoreno, faza III	19/05/2017.	2023.
EUCTR2017-000169-60-NL	A phase 2 study of nivolumab combined with daratumumab with or without lenalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma - NIVO/DARA study	VU University Medical Center	60	Intervencijsko, otvoreno, faza II	23/05/2017.	2022.
EUCTR2016-002600-90-NL	Efficacy and tolerability of ixazomib, daratumumab and low dose dexamethasone (IDd) followed by ixazomib and daratumumab maintenance therapy until progression for a maximum of 2 years in unfit and frail newly diagnosed multiple myeloma patients; an open-label phase II trial	HOVON Foundation	132	Intervencijsko, faza II	19/06/2017.	2024.
EUCTR2016-002670-12-GB	MUK nine b: OPTIMUM. A phase II study evaluating multiple novel agents optimised combination of biological therapy in newly diagnosed high risk multiple myeloma and plasma cell leukaemia. - MUK Nine b: Optimum	Univeristy of Leeds	95	Intervencijsko, faza II	21/03/2017.	2022.
EUCTR2016-000433-51-DE	DAratumumab iN combination with Bortezomib and Dexamethasone in subjects with relapsed or relapsed and refractory Multiple Myeloma and severe renal impairment including subjects undergoing hemodialysis. A phase 2, open-label, multicenter trial	University Hospital Tübingen	36	Intervencijsko, otvoreno, faza II	14/11/2016.	2020.
EUCTR2015-002993-19-GB	An Open-Label Treatment Use Protocol for Daratumumab in Subjects with Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent) or are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent	Janssen-Cilag International N.V.	2000	Intervencijsko, faza III	11/01/2016.	2019.