



Agencija za kvalitetu i
akreditaciju u zdravstvu
i socijalnoj skrbi

Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije

Karfilzomib (Kyprolis) u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom ili samo s deksametazonom, za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu liniju liječenja: Procjena zdravstvene tehnologije, Broj 26/2018.

Prosinac 2018. godine



Naziv: Karfilzomib (Kyprolis) u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom ili samo s deksametazonom, za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu liniju liječenja: Procjena zdravstvene tehnologije, Broj 26/2018.

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	8
II Procjena zdravstvene tehnologije: Karfilzomib (Kyprolis) u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom ili samo s deksametazonom, za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu liniju liječenja	10
1. Uvod i metode	10
2. Opis zdravstvene tehnologije: karfilzomib	11
3. Bolest u kojoj se primjenjuje zdravstvena tehnologija	14
3.1. Multipli mijelom (MM)	14
3.2. Podatci o morbiditetu i mortalitetu	16
3.3. Liječenje multiplog mijeloma	18
4. Klinička učinkovitost, sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života	23
4.1. Sustavni pregledi s/bez meta-analize	23
4.2. Randomizirana kontrolirana ispitivanja, engl. Randomized Controlled Trials (RCTs)	26
4.3. Studije u tijeku	29
5. Troškovi i ekonomske analize	30
5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu	30
5.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza	31
5.3. Hrvatska	33
6. Organizacijski, legalni i etički aspekti	33
7. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA publikacije	34
8. Zaključak i preporuke	34
9. Literatura	37
Dodatak I Procjene GLOBOCAN-a - Grafički prikaz	39
Dodatak II Kliničke studije u tijeku	44

Sažetak

Karfilzomib (Kyprolis) je tetrapeptidni epoksiketonski inhibitor proteasoma koji se selektivno i ireverzibilno veže na aktivno mjesto 20S proteasoma koje sadrži N-terminalni treonin, središnju proteolitičku česticu unutar 26S proteasoma, dok spram drugih razreda proteaza pokazuje nikakvu ili vrlo malu aktivnost.

Karfilzomib u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom ili u kombinaciji samo s deksametazonom indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje jednu terapiju.

Najčešće nuspojave lijeka (koje se mogu javiti u više od 1 na 5 osoba) su anemija, umor, mučnina, proljev, trombocitopenija, vrućica, dispneja, infekcije dišnog sustava, kašalj i neutropenija. Najozbiljnije nuspojave uključuju toksičnost za srce, jetru i pluća te hipertenziju, koja može biti ozbiljna. Ostale su ozbiljne nuspojave dispneja, akutno oštećenje bubrega, sindrom lize tumora, reakcije povezane s infuzijom, trombocitopenija, unutarnje krvarenje, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (poremećaj mozga koji može prouzročiti glavobolju, zbunjenost, napadaje i gubitak vida, a može se poboljšati s vremenom) te trombotička mikroangiopatija i TTP/HUS (bolesti koje uključuju probleme sa zgrušavanjem krvi).

Lijek karfilzomib (Kyprolis) dobio je odobrenje za stavljanje lijeka u promet koje je na snazi u Europskoj uniji od 19. studenoga 2015. Europska agencija za lijekove (EMA) zaključila je da koristi lijeka nadmašuju s njim povezane rizike te da lijek može biti odobren za primjenu u Europskoj uniji. EMA je istaknula postojanje nezadovoljene medicinske potrebe u bolesnika s multiplim mijelomom čije se stanje više ne poboljšava primjenom dostupnih oblika liječenja, a poboljšanje preživljenja bez progresije bolesti koje je uočeno pri primjeni lijeka klinički je važno.

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje zatražio je procjenu zdravstvene tehnologije, nakon zaprimljenog prijedloga nositelja odobrenja Amgen Europe B.V (zastupan po ovlaštenom predstavniku Amgen d.o.o) za stavljanjem lijeka karfilzomiba – Kyprolis na Osnovnu listu lijekova i Popis posebno skupih lijekova. Nositelj odobrenja je predložio sljedeću smjernicu za primjenu lijeka: “U kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom ili samo s deksametazonom, za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu liniju liječenja: a) U kombinaciji s deksametazonom, u odraslih bolesnika s multiplim mijelomom u kojih je došlo do relapsa nakon prethodne linije liječenja ili nije postignut zadovoljavajući terapijski odgovor. Odobravaju se 4 ciklusa liječenja. Nastavak liječenja je moguć isključivo kod pozitivnog tumorskog odgovora na provedeno liječenje (potpun odgovor, vrlo dobar djelomičan odgovor ili djelomičan odgovor). Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove na prijedlog hematologa. b) U kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom u odraslih osoba koje imaju recidivirajući ili refraktorni oblik bolesti unatoč standardnom liječenju. Odobravaju se 4 ciklusa liječenja. Nastavak liječenja je moguć isključivo kod pozitivnog tumorskog odgovora na provedeno liječenje (potpun odgovor, vrlo dobar djelomičan odgovor ili djelomičan odgovor). Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove na prijedlog hematologa.”

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 klonalno 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.

Prema ESMO kliničkim smjernicama (2017.) karfilzomib, drugi u klasi inhibitor proteasoma, odobren je 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].

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology kliničke smjernice (V4.2018.) navode kombinacije karfilzomiba i deksametazona te karfilzomib/lenalidomid/deksametazon [kategorija dokaza 1 (visoke razine)] kao poželjna liječenja za prethodno liječeni multipli mijelom.

Klinička učinkovitost i sigurnost

Primjena lijeka karfilzomiba s lenalidomidom i deksametazonom uspoređena je s primjenom lenalidomida i deksametazona u randomiziranom kontroliranom kliničkom ispitivanju **ASPIRE** koje je uključilo 792 bolesnika s multiplim mijelomom čije se stanje pogoršalo nakon prethodne terapije. Ispitivanje je pokazalo kliničku učinkovitost lijeka u poboljšanju preživljenja bez ponovnog pogoršanja bolesti (stopa preživljenja bez progresije bolesti): bolesnici koji su uzimali karfilzomib uz lenalidomid i deksametazon (KRd skupina) u prosjeku su živjeli 26,3 mjeseca bez pogoršanja bolesti, u usporedbi sa 17,6 mjeseci u bolesnika koji su primali lenalidomid i deksametazon (Rd skupina) (HR=0,69, p<0,0001). Stopa ukupnog preživljenja bez događaja prema Kaplan-Meierovu iznosila je, u 24. mjesecu, 73,3% (95% CI 68,6% do 77,5%) za KRd skupinu i 65,0% (95% CI 59,9% do 69,5%) za Rd skupinu. Bolesnici liječeni s KRd prijavili su poboljšanje općeg zdravstvenog statusa (engl. Global Health Status), uz više vrijednosti rezultata općeg zdravstvenog statusa i kvalitete života (GHS/QoL, engl. Quality of Life) u usporedbi s Rd liječenjem kroz 18 ciklusa liječenja (p=0,0001) (izmjereno pomoću EORTC QLQ-C30, upitnika validiranog za multipli mijelom).

U randomiziranom kontroliranom kliničkom ispitivanju **ENDEAVOR**, koje je uključilo 929 bolesnika oboljelih od multiplog mijeloma čija se bolest pogoršala, uspoređena je **primjena kombinacije lijeka karfilzomiba i deksametazona** s bortezomibom i deksametazonom. Ispitivanje je pokazalo da je kombinacija lijeka karfilzomiba i deksametazona djelotvornija u poboljšanju stope preživljenja bez progresije bolesti od bortezomiba i deksametazona: bolesnici koji su primili karfilzomib s deksametazonom (Kd skupina) živjeli su u prosjeku 18,7 mjeseci bez pogoršanja bolesti, u usporedbi s 9,4 mjeseca za bolesnike koji su primili bortezomib i deksametazon (Vd skupina), HR=0,53; 95% CI 0,44, 0,65

($p < 0,0001$). Prethodno planirana druga interim analiza ukupnog preživljenja učinjena je nakon 189 smrtnih slučajeva u Kd skupini i 209 smrtnih slučajeva u Vd skupini. U vrijeme analize, registrirano je 80% ciljanih događaja. Medijan praćenja je bio oko 37 mjeseci. Statistički značajna prednost u ukupnom preživljenju (OS) bila je opažena kod bolesnika u Kd skupini u usporedbi s bolesnicima u Vd skupini (HR=0,791; 95% CI 0,65, 0,96; $p=0,010$).

Ozbiljne nuspojave koje se mogu javiti tijekom primjene lijeka karfilzomiba uključuju zatajenje srca, infarkt miokarda, srčani zastoj, ishemiju miokarda, intersticijsku bolest pluća, pneumonitis, akutni respiratorni distres sindrom, akutno respiratorno zatajenje, plućnu hipertenziju, dispneju, hipertenziju uključujući hipertenzivnu krizu, akutno oštećenje bubrega, sindrom lize tumora, reakcije povezane s infuzijom, gastrointestinalno krvarenje, intrakranijalno krvarenje, pulmonalno krvarenje, trombocitopeniju, zatajenje jetre, PRES, trombotičnu mikroangiopatiju i TTP/HUS. U kliničkim ispitivanjima lijeka kardiološka toksičnost i dispneja obično su se javile rano u tijeku liječenja lijekom. Najčešće nuspojave (javljaju se u > 20% ispitanika) bile su anemija, umor, trombocitopenija, mučnina, proljev, pireksija, dispneja, infekcije dišnog sustava, kašalj i neutropenija. Lijek se ne smije primjenjivati u trudnica i dojilja.

Troškovna učinkovitost

Rezultati objavljenih studija proturječni su, naime neke studije ukazuju na moguću troškovnu učinkovitost karfilzomiba u navedenim kombinacijama, dok druge nisu dokazale njihovu troškovnu 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.

Temeljem rezultata dva randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja ASPIRE i ENDEAVOR preporuka je staviti lijek karfilzomib – Kyprolis na Osnovnu listu lijekova i Popis posebno skupih lijekova, s predloženom smjernicom za primjenu lijeka: “U kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom ili samo s deksametazonom, za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu liniju liječenja: a) u kombinaciji s deksametazonom, u odraslih bolesnika s multiplim mijelomom u kojih je došlo do relapse nakon prethodne linije liječenja ili nije postignut zadovoljavajući terapijski odgovor. Odobravaju se 4 ciklusa liječenja. Nastavak liječenja je moguć isključivo kod pozitivnog tumorskog odgovora na provedeno liječenje (potpun odgovor, vrlo dobar djelomičan odgovor ili djelomičan odgovor). Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove na prijedlog hematologa. b) U kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom u odraslih osoba koje imaju recidivirajući ili

refraktorni oblik bolesti unatoč standardnom liječenju. Odobravaju se 4 ciklusa liječenja. Nastavak liječenja je moguć isključivo kod pozitivnog tumorskog odgovora na provedeno liječenje (potpun odgovor, vrlo dobar djelomičan odgovor ili djelomičan odgovor). Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove na prijedlog hematologa.“

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, kirurških 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, relativnu kliničku učinkovitost, sigurnost, troškove i ekonomsku evaluaciju, u usporedbi s dosad najboljom postojećom, uz etičke, socijalne, pravne i organizacijske elemente.

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: Karfilzomib (Kyprolis) u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom ili samo s deksametazonom, za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu liniju liječenja

1. Uvod i metode

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje zatražio je procjenu zdravstvene tehnologije, nakon zaprimljenog prijedloga nositelja odobrenja Amgen Europe B.V (zastupan po ovlaštenom predstavniku Amgen d.o.o) za stavljanjem lijeka karfilzomiba – Kyprolis na Osnovnu listu lijekova i Popis posebno skupih lijekova. Nositelj odobrenja je predložio sljedeću smjernicu za primjenu lijeka: “U kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom ili samo s deksametazonom, za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu liniju liječenja: a) U kombinaciji s deksametazonom, u odraslih bolesnika s multiplim mijelomom u kojih je došlo do relapse nakon prethodne linije liječenja ili nije postignut zadovoljavajući terapijski odgovor. Odobravaju se 4 ciklusa liječenja. Nastavak liječenja je moguć isključivo kod pozitivnog tumorskog odgovora na provedeno liječenje (potpun odgovor, vrlo dobar djelomičan odgovor ili djelomičan odgovor). Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove na prijedlog hematologa. b) U kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom u odraslih osoba koje imaju recidivirajući ili refraktorni oblik bolesti unatoč standardnom liječenju. Odobravaju se 4 ciklusa liječenja. Nastavak liječenja je moguć isključivo kod pozitivnog tumorskog odgovora na provedeno liječenje (potpun odgovor, vrlo dobar djelomičan odgovor ili djelomičan odgovor). Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove na prijedlog hematologa.”

Temeljem zamolbe Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje zaprimljene putem pošte 6. lipnja 2018. godine (Predmet: Prijedlog za izmjenu i dopunu Liste lijekova, KLASA: UP/I-530-02/18-01/28, 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: karfilzomib

Karfilzomib (Kyprolis) je tetrapeptidni epoksiketonski inhibitor proteasoma koji se selektivno i ireverzibilno veže na aktivno mjesto 20S proteasoma koje sadrži N-terminalni treonin, središnju proteolitičku česticu unutar 26S proteasoma, dok spram drugih razreda proteaza pokazuje nikakvu ili vrlo malu aktivnost.

Karfilzomib u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom ili u kombinaciji samo s deksametazonom indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje jednu terapiju.

Lijek karfilzomib (Kyprolis) dobio je odobrenje za stavljanje lijeka u promet koje je na snazi u Europskoj uniji od 19. studenoga 2015. Europska agencija za lijekove (EMA) zaključila je da koristi lijeka nadmašuju s njim povezane rizike te da lijek može biti odobren za primjenu u Europskoj uniji. EMA je istaknula postojanje nezadovoljene medicinske potrebe u bolesnika s multiplim mijelomom čije se stanje više ne poboljšava primjenom dostupnih oblika liječenja, a poboljšanje preživljenja bez progresije bolesti koje je uočeno pri primjeni lijeka klinički je važno.

Multipli mijelom je rijetka bolest, a Kyprolis je dobio status „lijeka za rijetku bolest” 3. lipnja 2008.

Lijek se primjenjuje intravenskom infuzijom. Doza se računa prema površini tijela bolesnika (BSA, engl. body surface area). U bolesnika s BSA većom od 2,2 m² treba se primijeniti doza koja odgovara BSA od 2,2 m². Nisu potrebne prilagodbe doze za promjene tjelesne težine koje su manje ili jednake 20%. Liječenje treba nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni onkoloških lijekova.

Sažetak podataka za Kyprolis 2 mg/ml; prašak za otopinu za infuziju 10 mg, 30 mg ili 60 mg, prema Europskoj agenciji za lijekove (engl. European Medicines Agency - EMA)

Naziv	Karfilzomib (Kyprolis) 2 mg/ml; prašak za otopinu za infuziju 10 mg, 30 mg ili 60 mg
Aktivna tvar	karfilzomib
Farmaceutski oblik	Prašak za otopinu za infuziju. Bijeli do prljavo bijeli liofilizirani prašak.
Farmakoterapijska skupina:	Antineoplastični lijekovi, ATK oznaka: L01XX45
Mehanizam djelovanja	Karfilzomib je tetrapeptidni epoksiketonski inhibitor proteasoma koji se selektivno i ireverzibilno veže na aktivno mjesto 20S proteasoma koje sadrži N-terminalni treonin, središnju proteolitičku česticu unutar 26S proteasoma, dok spram drugih

	razreda proteaza pokazuje nikakvu ili vrlo malu aktivnost. Karfilzomib je imao antiproliferativno i proapoptotičko djelovanje u pretkliničkim modelima hematoloških tumora. U životinja, karfilzomib je inhibirao aktivnost proteasoma u krvi i tkivima i odgodio rast tumora u modelima multiplog mijeloma. <i>In vitro</i> , pokazalo se da je karfilzomib minimalno neurotoksičan i da ima minimalnu reakciju na ne-proteasomske proteaze.
Terapijske indikacije	U kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom ili u kombinaciji samo s deksametazonom indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su prethodno primili najmanje jednu terapiju.
Kontraindikacije	Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. Žene koje doje.
Doziranje i način primjene	Karfilzomib se primjenjuje intravenskom infuzijom. Doza od 20/27 mg/m ² primjenjuje se tijekom 10 minuta. Doza od 20/56 mg/m ² mora se primijeniti tijekom 30 minuta. Ne smije se primijeniti kao intravenska doza ili bolus injekcija. Preporučena doza lijeka se računa prema površini tijela bolesnika (BSA, od engl. body surface area). U bolesnika s BSA većom od 2,2 m ² treba se primijeniti doza koja odgovara BSA od 2,2 m ² . Nisu potrebne prilagodbe doze za promjene tjelesne težine koje su manje ili jednake 20%.

Relapsni/refraktorni multipli mijelom

Doziranje i način primjene

Karfilzomib u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom

U kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom, karfilzomib se primjenjuje intravenski kao infuzija u trajanju od 10 minuta, tijekom dva uzastopna dana, svaki tjedan kroz period od tri tjedna (1., 2., 8., 9., 15. i 16. dan), nakon čega slijedi period mirovanja od 12 dana (17. do 28. dan). Svaki period od 28 dana smatra se jednim terapijskim ciklusom.

Karfilzomib se primjenjuje u početnoj dozi od 20 mg/m² (maksimalna doza 44 mg) u 1. ciklusu 1. i 2. dana. Ako se doza podnosi treba ju 8. dana 1. ciklusa povećati do 27 mg/m² (maksimalna doza 60 mg). Od 13. ciklusa se izostavljaju doze lijeka karfilzomiba 8. i 9. dana.

Liječenje se može nastaviti do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Kombinirano liječenje karfilzomibom te lenalidomidom i deksametazonom u trajanju duljem od 18 ciklusa treba se zasnivati na pojedinačnoj procjeni omjera koristi i rizika, s obzirom na ograničene podatke o toksičnosti i podnošljivosti nakon 18 ciklusa.

U kombinaciji s karfilzomibom, lenalidomid se primjenjuje peroralno u dozi od 25 mg od 1. – 21. dana, a deksametazon se primjenjuje peroralno ili intravenski u dozi od 40 mg, 1., 8., 15. i 22. dana ciklusa od 28 dana. Treba razmotriti odgovarajuće smanjenje početne doze lenalidomida, u skladu s preporukama u važećem sažetku opisa svojstava lijeka za lenalidomid (npr., za bolesnike koji na početku terapije imaju oštećenje funkcije bubrega). Deksametazon se treba primjenjivati 30 minuta do 4 sata prije primjene karfilzomiba.

Karfilzomib u kombinaciji s deksametazonom

U kombinaciji s deksametazonom, karfilzomib se primjenjuje intravenski kao infuzija u trajanju od 30 minuta, tijekom dva uzastopna dana, svaki tjedan kroz period od tri tjedna (1., 2., 8., 9., 15. i 16. dan), nakon čega slijedi period mirovanja od 12 dana (17. do 28. dan). Svaki period od 28 dana smatra se jednim terapijskim ciklusom.

Karfilzomib se primjenjuje u početnoj dozi od 20 mg/m² (maksimalna doza 44 mg) u 1. ciklusu 1. i 2. dana. Ako se doza podnosi treba ju 8. dana 1. ciklusa povećati do 56 mg/m² (maksimalna doza 123 mg).

Liječenje se može nastaviti do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

U slučaju kombinacije karfilzomiba i samo deksametazona, deksametazon se primjenjuje peroralno ili intravenski u dozi od 20 mg 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. dan ciklusa od 28 dana. Deksametazon se treba primijeniti 30 minuta do 4 sata prije karfilzomiba.

Preporučene prilagodbe doze

Dozu treba prilagoditi s obzirom na toksičnost karfilzomiba. Preporučeni postupci i prilagodba doze prikazani su detaljno u SmPC-u.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Bolesnice reproduktivne dobi (i/ili njihovi partneri) moraju primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije tijekom i jedan mjesec nakon liječenja.

Ne može se isključiti mogućnost smanjenja djelotvornosti oralnih kontraceptiva tijekom liječenja karfilzomibom. Dodatno, zbog povećanog rizika od venskih tromboemboličkih događaja povezanih s primjenom karfilzomiba, žene bi trebale izbjegavati primjenu hormonskih kontraceptiva povezanih s rizikom od tromboze tijekom liječenja karfilzomibom. Ako bolesnica trenutno primjenjuje oralne kontraceptive ili hormonsku metodu kontracepcije povezanu s rizikom od tromboze, bolesnica bi trebala prijeći na alternativne učinkovite metode kontracepcije.

Muški bolesnici moraju primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije tijekom i 3 mjeseca nakon liječenja, ako je njihova partnerica trudna ili reproduktivne dobi i ne koristi učinkovitu kontracepciju.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni karfilzomiba u trudnica.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost.

Na temelju mehanizma djelovanja i rezultata iz ispitivanja na životinjama, karfilzomib može naštetiti fetusu kada se primjenjuje u trudnica. Karfilzomib se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako potencijalna korist nadilazi potencijalni rizik za fetus. Ako se karfilzomib primjenjuje tijekom trudnoće ili ako bolesnica postane trudna tijekom primjene ovog lijeka, bolesnicu treba upoznati s potencijalnim opasnostima za fetus.

Lenalidomid je strukturno povezan s talidomidom. Talidomid je djelatna tvar poznato teratogena u ljudi, koja uzrokuje teške urođene mane opasne po život. Ako se lenalidomid primjenjuje tijekom trudnoće, očekuje se teratogeni učinak lenalidomida u ljudi. Uvjeti Programa prevencije trudnoće za lenalidomid

moraju se ispuniti za sve bolesnice, osim za one za koje postoje pouzdani dokazi da nemaju reproduktivnog potencijala.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se karfilzomib ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. S obzirom na njegova farmakološka svojstva, ne može se isključiti rizik za dojenče. Stoga je, kao mjera predostrožnosti, dojenje kontraindicirano tijekom i najmanje 2 dana nakon liječenja karfilzomibom.

Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ozbiljne nuspojave koje se mogu javiti tijekom primjene karfilzomiba uključuju zatajenje srca, infarkt miokarda, srčani zastoj, ishemiju miokarda, intersticijsku bolest pluća, pneumonitis, akutni respiratorni distress sindrom, akutno respiratorno zatajenje, plućnu hipertenziju, dispneju, hipertenziju uključujući hipertenzivnu krizu, akutno oštećenje bubrega, sindrom lize tumora, reakcije povezane s infuzijom, gastrointestinalno krvarenje, intrakranijalno krvarenje, pulmonalno krvarenje, trombocitopeniju, zatajenje jetre, PRES, trombotičnu mikroangiopatiju i TTP/HUS. U kliničkim ispitivanjima kardiološka toksičnost i dispneja obično su se javile rano u tijeku liječenja karfilzomibom. Najčešće nuspojave (javljaju se u > 20% ispitanika) bile su anemija, umor, trombocitopenija, mučnina, proljev, pireksija, dispneja, infekcije dišnog sustava, kašalj i neutropenija.

Nakon početnih doza karfilzomiba od 20 mg/m², doza je povećana na 27 mg/m² u ispitivanju PX-171-009 te na 56 mg/m² u ispitivanju 2011-003. Usporedbom ispitivanja s obzirom na nuspojave koje su se dogodile u Kd (karfilzomib i deksametazon) skupini ispitivanja 2011-003 naspram KRd (karfilzomib, lenalidomid i deksametazon) skupine u ispitivanju PX-171-009 ukazuje na moguću povezanost doze sa sljedećim nuspojavama: zatajenje srca (Kd 8,2%, KRd 6,4%), dispneja (Kd 30,9%, KRd 22,7%), hipertenzija (Kd 25,9%, KRd 15,8%) i plućna hipertenzija (Kd 1,3%, KRd 0,8%).

3. Bolest u kojoj se primjenjuje zdravstvena tehnologija

3.1. Multipli mijelom (MM)

Multipli mijelom (MM) je zloćudna novotvorina 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

kontrola nad tim procesom. Nekontroliranom proliferacijom klonalnih 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.

Znakovi i simptomi

MM može biti asimptomatska ili se očitovati ozbiljnim simptomima i komplikacijama. Klinička slika se može iskazati sljedećim 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 lošu 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 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 10-godišnjih stopa preživljavanja bilo opaženo samo kod bolesnika ≤ 65 godina.

Izvrješće 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 stopu 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, u skladu su sa širom dostupnošću novih i potentnijih lijekova za starije ASCT pacijente koji ne ispunjavaju uvjete uključivanja.

3.3. Liječenje

ESMO smjernice, 2017.

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 nakon 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 SLAMF7, 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 odobrena su 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].

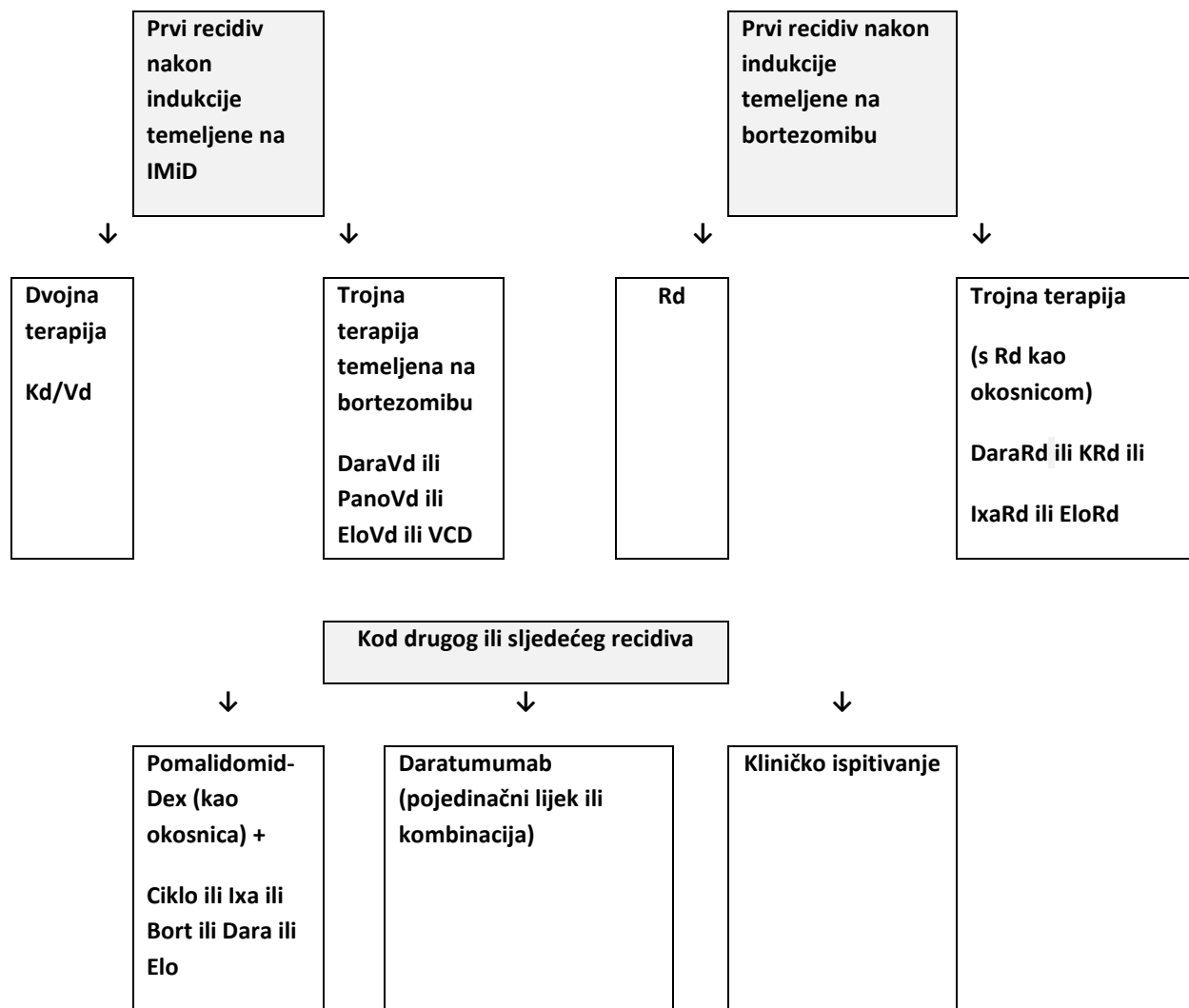
Daratumumab, monoklonalno antitijelo čini je cilj CD38, također je nedavno odobreno za liječenje odraslih osoba s recidivnim/refraktornim MM, čija je prethodna terapija uključivala inhibitor proteasoma i imunomodulatorni lijek i čija se je bolest pogoršala nakon liječenja [II, A].

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.

Protokol	Uobičajena shema doziranja
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 oralno, 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 prikazano je na slici 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 zanočljene 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, najćešće korišćeno liječenje su inhibitori proteasoma ili protokoli 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 drugaćije navedeno.

NCCN kategorije izbora

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

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

Korisni u određenim okolnostima: Ostale intervencije koje mogu biti korišćene 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

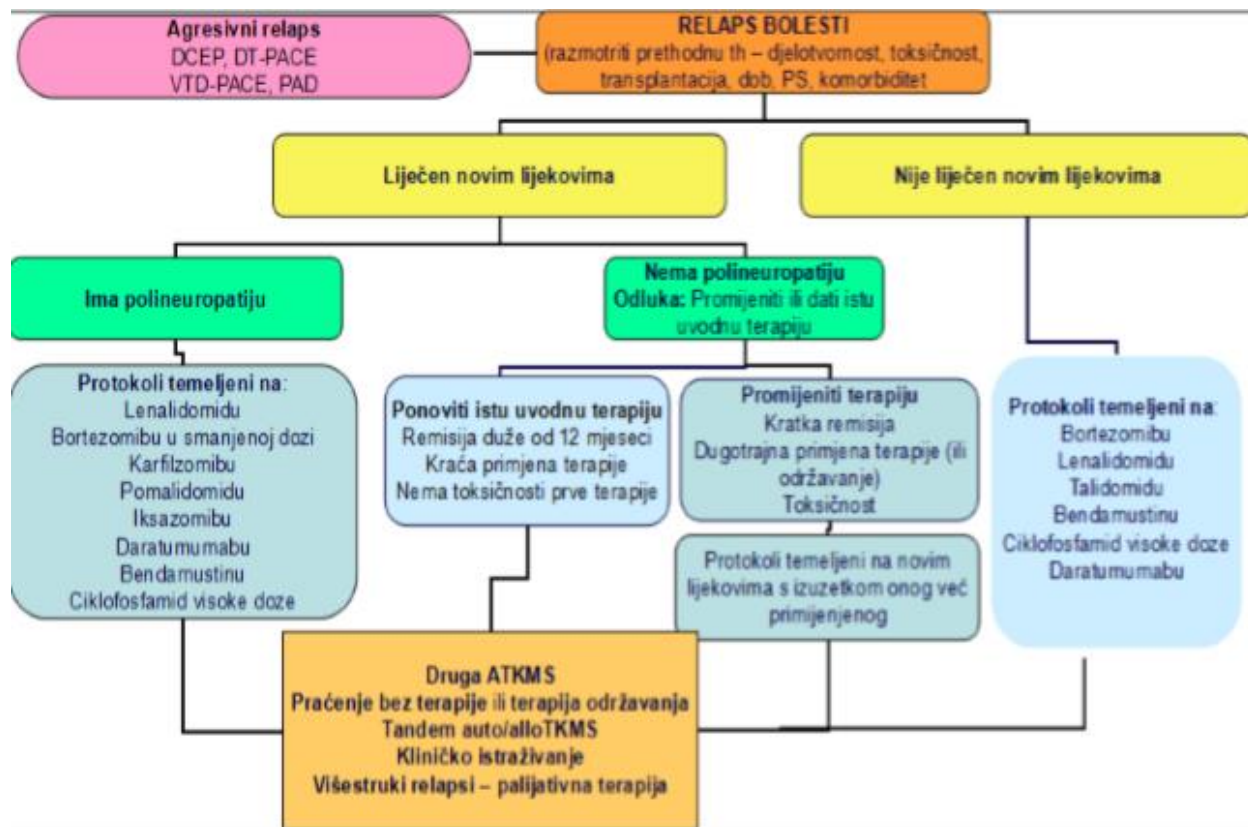
Korisno u određenim okolnostima

- 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.

Hrvatske smjernice za liječenje multiplog mijeloma, 2017.

Algoritam liječenja bolesnika s mijelomom u relapsu



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

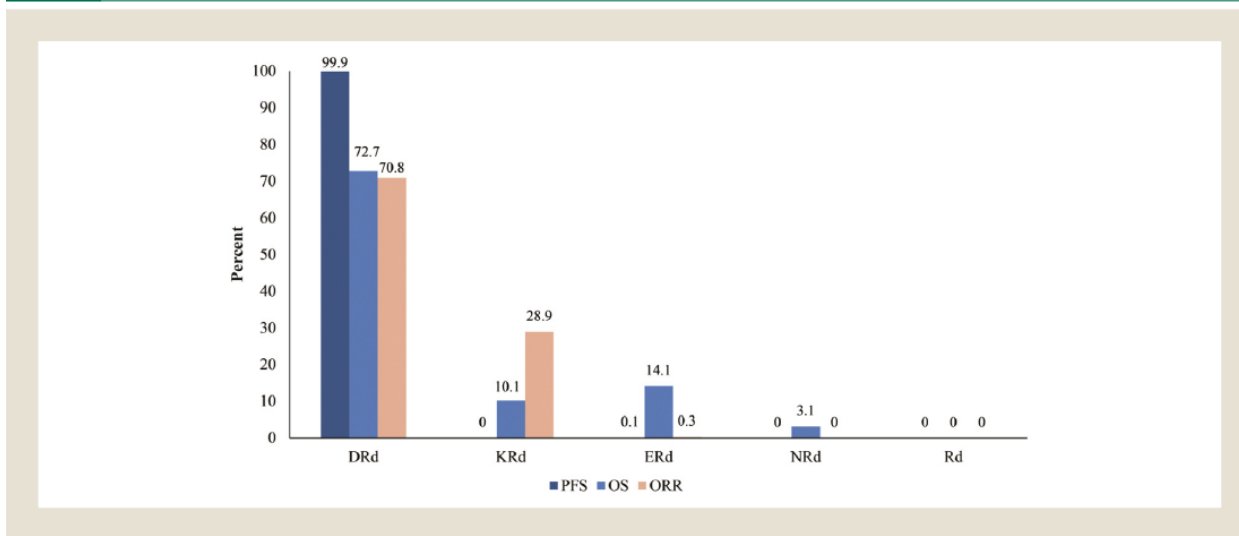
4.1. Sustavni pregledi s/bez meta-analize

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. 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 terapijama

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 značajno 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 preživljenje 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.

Figure 4 Probability of Being the Best Treatment Across Survival and Response Outcomes



Abbreviations: DRd = daratumumab, lenalidomide, dexamethasone; ERd = elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone; KRd = carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone; NRd = ixazomib, lenalidomide, dexamethasone; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; Rd = lenalidomide, dexamethasone.

Izvor: Dimopoulos MA 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.

Maiese EM i sur. (2018.) proveli su sustavni pregled i mrežnu meta-analizu, uz pregled literaturnih 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 Bayesovog fiksnog učinka usporedbe miješanih liječenja. Razmatrani ishodi bili su omjeri rizika za PFS i omjeri vjerojatnosti za ukupnu stopu odgovora (ORR). Pronađeno je 27 RCT-a.

Prem podacima su formirane 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 MM. 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 SAD-u, 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.

Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone		
Comparator	PFS HR (95% CrI)	ORR OR (95% CrI)
	5 RCTs, 2844 patients	20 trials, 7540 patients**
Carfilzomib Rd	0.6 (0.43 to 0.82)*	1.2 (0.63 to 2.26)
Elotuzumab Rd	0.59 (0.42 to 0.82)*	2.14 (1.13 to 4.09)*
Ixazomib Rd	0.58 (0.41 to 0.81)*	2.53 (1.38 to 4.74)*
Rd	0.41 (0.31 to 0.53)*	4.07 (2.4 to 7.07)*
Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone		
Comparator	PFS HR (95% CrI)	ORR OR (95% CrI)
	3 RCTs, 2195 patients	4 RCTs, 2261 patients
Bortezomib d***	0.31 (0.24 to 0.39)*	2.84 (1.83 to 4.38)*
Carfilzomib d	0.59 (0.42 to 0.84)*	1.46 (0.87 to 2.44)
Panobinostat, bortezomib, d***	0.49 (0.36 to 0.67)*	2.22 (1.31 to 3.72)*
Bortezomib, cyclophosphamide, d***		3.59 (1.27 to 10)*
*Significant difference in favor of daratumumab regimen		
**The odds of an ORR were also significantly better with daratumumab Rd compared with thalidomide 100, 200, and 400 mg; bortezomib 1 mg/m(2) IV, 1.3 mg/m(2) IV, subQ, and with pegylated DOXOrubicin; pomalidomide doses of 4 mg, 2 mg plus d, 4 mg [28 days] plus d, and 4 mg plus d but not pomalidomide 4 mg plus cyclophosphamide and dexamethasone.		
***Bortezomib dose was 1.3 mg/m(2)		
CrI, credible interval; d, dexamethasone; HR, hazard ratio; OR, odds ratio; ORR, overall response rate; PFS, progression-free survival; RCT, randomized controlled trial; Rd, lenalidomide and dexamethasone		

Izvor: DRUGDEX Evaluations, IBM Micromedex, October 2018.

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

ASPIRE kliničko ispitivanje

Karfilzomib u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom u liječenju bolesnika s recidivirajućim multiplim mijelomom – ispitivanje PX-171-009 (ASPIRE)

Sigurnost i djelotvornost lijeka karfilzomiba procijenjene su u randomiziranom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju na 792 bolesnika s recidivirajućim multiplim mijelomom. U ispitivanju je procijenjeno kombinirano liječenje karfilzomibom, lenalidomidom i deksametazonom naspram liječenja samo lenalidomidom i deksametazonom, uz randomizaciju 1:1.

Ovo ispitivanje procjenjivalo je karfilzomib u početnoj dozi od 20 mg/m², koja je povišena na 27 mg/m² 8. dana 1. ciklusa, primijenjena infuzijom u trajanju od 10 minuta, dvaput tjedno tijekom 3 od 4 tjedna. Karfilzomib je primjenjivan maksimalno 18 ciklusa, osim ako primjena nije prekinuta ranije zbog progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Primjena lenalidomida i deksametazona mogla se nastaviti do progresije ili neprihvatljive toksičnosti. Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici sa sljedećim: brzina klirensa kreatinina < 50 ml/min, kongestivno zatajenje srca NYHA razreda III do IV ili infarkt miokarda unutar posljednja 4 mjeseca, progresija bolesti tijekom liječenja režimom koji sadrži bortezomib, ili progresija bolesti tijekom prva tri mjeseca od inicijacije liječenja lenalidomidom i deksametazonom, ili progresija bolesti u bilo kojem trenutku liječenja lenalidomidom ili deksametazonom ako je to bila posljednja linija liječenja. Kriteriji podobnosti za ispitivanje omogućili su uključivanje u ispitivanje maloj podskupini bolesnika s mijelomom otpornim na bortezomib (n=118) ili lenalidomid (n=57). Uključeni ispitanici bili su definirani kao otporni na liječenje ako su ispunjavali jedan od sljedeća tri kriterija: izostanak odgovora (< minimalni odgovor) na bilo koji protokol; progresija bolesti tijekom bilo kojeg protokola; ili progresija bolesti unutar 60 dana od završetka bilo kojeg protokola. Ovim ispitivanjem se nije procijenio omjer koristi i rizika u široj refraktornoj populaciji.

Status bolesti i ostale početne karakteristike bile su dobro uravnotežene između dvije skupine, uključujući dob (64 godine, u rasponu 31 – 91 godinu), spol (56% žena), ECOG izvedbeni status (48% s izvedbenim statusom 1), visokorizične genetičke mutacije koje uključuju genetičke podtipove t(4;14), t(14;16) ili delecija 17p u ≥ 60% plazma stanica (13%), genetičke mutacije nepoznatog rizika, što je uključivalo ispitanike s rezultatima koji nisu prikupljeni ili nisu analizirani (47%) i početni ISS stadij bolesti III (20%). Ispitanici su primili 1 do 3 prethodne linije liječenja (medijan 2), uključujući prethodno liječenje bortezomibom (66%), talidomidom (44%) i lenalidomidom (20%).

U bolesnika unutar KRd (kombinacija karfilzomiba, lenalidomida i deksametazona) skupine došlo je do poboljšanja u preživljenju bez progresije bolesti (PFS) u usporedbi s onima u Rd (kombinacija lenalidomida i deksametazona) skupini (HR=0,69 p-vrijednost < 0,0001), što predstavlja poboljšanje od 45% za PFS ili 31%-tno smanjenje rizika od događaja određeno od strane Neovisnog Nadzornog Odbora (IRC, od eng. Independent Review Committee) primjenom standardnih objektivnih IMWG/EBMT kriterija odgovora.

Korist KRd liječenja je za PFS dosljedno primijećena u svim podskupinama, uključujući i bolesnike u dobi od ≥ 75 godina (n=96) , bolesnike s genetičkim mutacijama visokog, ili nepoznatog (n=375) rizika i bolesnike s početnim klirensom kreatinina od 30 do < 50 ml/min (n=56).

Stopa ukupnog preživljenja bez događaja prema Kaplan-Meierovu iznosila je, u 24. mjesecu, 73,3% (95% CI: 68,6% do 77,5%) za KRd skupinu i 65,0% (95% CI: 59,9% do 69,5%) za Rd skupinu.

Bolesnici liječeni s KRd prijavili su poboljšanje općeg zdravstvenog statusa (eng. Global Health Status), uz više vrijednosti rezultata općeg zdravstvenog statusa i kvalitete života (GHS/QoL, eng. Quality of Life) u usporedbi s Rd liječenjem kroz 18 ciklusa liječenja ($p=0,0001$), kako je izmjereno pomoću EORTC QLQ-C30, upitnika koji je validiran za multipli mijelom. P-vrijednosti za ORR i rezultat općeg zdravstvenog statusa i kvalitete života (GHS/QoL) su deskriptivne, temeljeno na prethodno specificiranom planu korekcije za multiplicitet.

	Kombinirano liječenje KRd	
	KRd skupina^a (N = 396)	Rd skupina^a (N = 396)
PFS u mjesecima, medijan (95% CI)	26,3 (23,3, 30,5)	17,6 (15,0, 20,6)
HR (95% CI); jednostrana p-vrijednost ^b	0,69 (0,57, 0,83); $< 0,0001$	
OS u mjesecima, medijan (95% CI)	NP (NP, NP)	NP (32,1, NP)
HR (95% CI); jednostrana p-vrijednost ^c	0,79 (0,63, 0,99); 0,0182	
ORR n (%)	345 (87,1)	264 (66,7)
sCR	56 (14,1)	17 (4,3)
CR	70 (17,7)	20 (5,1)
VGPR	151 (38,1)	123 (31,1)
PR	68 (17,2)	104 (26,3)
95% CI od ORR	83,4, 90,3	61,8, 71,3
Jednostrana p-vrijednost ^c	$< 0,0001$	

KRd=Kyprolis, lenalidomid i deksametazon; Rd=lenalidomid i deksametazon; PFS=preživljenje bez progresije bolesti; HR=omjer hazarda; CI= interval pouzdanosti; OS=ukupno preživljenje; ORR=ukupna stopa odgovora; NP=nije procjenjivo; sCR=striktni potpuni odgovor; CR=potpuni odgovor; VGPR=vrlo dobar djelomični odgovor; PR=djelomični odgovor; IMWG=Međunarodna radna skupina za multipli mijelom; EBMT=Europska grupa za transplantaciju krvi i koštane srži

a Kako je određeno od strane Neovisnog Nadzornog Odbora primjenom standardnih objektivnih IMWG/EBMT (eng. International Myeloma Working Group/European Blood and Marrow Transplantation) kriterija odgovora

b Statistički značajno

c Interim analiza OS-a nije dosegla granice OS-a specificirane protokolom za rani prekid ($p=0,0051$); stoga su, radi hijerarhijske prirode dizajna ispitivanja, sve sljedeće p-vrijednosti prikazane samo u opisne svrhe

ENDEAVOR kliničko ispitivanje

Karfilzomib u kombinaciji s deksametazonom u liječenju bolesnika s recidivirajućim multiplim mijelomom – ispitivanje 2011-003 (ENDEAVOR)

Sigurnost i djelotvornost karfilzomiba procijenjene su u randomiziranom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze 3 kombinacije karfilzomiba i deksametazona (Kd) naspram kombinacije bortezomiba i deksametazona (Vd). Ukupno 929 bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim multiplim mijelomom koji su prethodno primili 1 do 3 linije liječenja uključeno je u ispitivanje i randomizirano (464 u Kd skupini; 465 u Vd skupini).

Ovo ispitivanje procijenilo je karfilzomib u početnoj dozi od 20 mg/m², koja je povišena na 56 mg/m² 8. dana 1. ciklusa, primijenjena infuzijom u trajanju od 30 minuta, dvaput tjedno tijekom 3 od 4 tjedna, do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Bolesnici koji su randomizirani u Vd skupinu bortezomib su mogli primiti ili intravenskim (n=108) ili supkutanim (n=357) putem. Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici sa sljedećim: brzina klirensa kreatinina < 15 ml/min, kongestivno zatajenje srca NYHA razreda III do IV, infarkt miokarda unutar posljednja 4 mjeseca ili oni s istisnom frakcijom lijevog ventrikula < 40%. Kriteriji podobnosti za ispitivanje omogućili su i uključivanje bolesnika koji su prethodno liječeni karfilzomibom (n=3) ili bortezomibom (n=502), uz uvjet da su bolesnici imali barem djelomičan odgovor na prethodno liječenje inhibitorom proteasoma, da liječenje inhibitorom proteasoma nije bilo prekinuto zbog toksičnosti i da je od posljednje doze prošlo razdoblje od najmanje 6 mjeseci u kojem nisu primali inhibitor proteasoma.

Demografske i početne karakteristike u ispitivanju 2011-003 bile su dobro uravnotežene između dvije skupine, uključujući prethodno liječenje bortezomibom (54%), prethodno liječenje lenalidomidom (38%), bez odgovora na liječenje lenalidomidom (25%), dob (65 godina, raspon od 30 – 89 godina), spol (51% muškarci), ECOG izvedbeni status (45% s izvedbenim statusom 1), visokorizične genetičke mutacije koje uključuju genetičke podtipove t(4;14) ili t(14;16) u 10% ili više provjerenih plazma stanica, ili delecija 17p u ≥ 20% plazma stanica (23%), genetičke mutacije nepoznatog rizika što je uključivalo ispitanike s rezultatima koji nisu prikupljeni ili nisu analizirani (9%) i početni ISS stadij bolesti III (24%).

Ispitivanje je pokazalo značajno poboljšanje PFS-a u bolesnika u Kd skupini u usporedbi s onima u Vd skupini (HR 0,53; 95% CI 0,44, 0,65 [p<0,0001]).

Slični rezultati PFS-a opaženi su u bolesnika koji su bili prethodno liječeni bortezomibom (HR 0,56; 95% CI 0,44, 0,73) i bolesnika koji nisu bili prethodno liječeni bortezomibom (HR 0,48; 95% CI 0,36, 0,66).

Korist Kd liječenja je za PFS dosljedno primijećena u svim podskupinama, uključujući i bolesnike u dobi od ≥ 75 godina (n=143), bolesnike s genetičkim mutacijama visokog rizika (n=210) i bolesnike s početnim klirensom kreatinina od 30 do < 50 ml/min (n=128).

U bolesnika koji su prethodno liječeni bortezomibom (54%), medijan PFS-a bio je 15,6 mjeseci za Kd skupinu naspram 8,1 mjeseci za Vd skupinu (HR 0,56; 95% CI 0,44, 0,73), vrijednost ORR bila je 71,2% naspram 60,3%.

U bolesnika koji su prethodno liječeni lenalidomidom (38%), medijan PFS-a bio je 12,9 mjeseci za Kd skupinu naspram 7,3 mjeseci za Vd skupinu (HR 0,69; 95% CI 0,52, 0,92), vrijednost ORR bila je 70,1% naspram 59,3%. U bolesnika koji nisu odgovorili na liječenje lenalidomidom (25%), medijan PFS-a bio je 8,6 mjeseci za Kd skupinu naspram 6,6 mjeseci za Vd skupinu (HR 0,80; 95% CI:0,57, 1,11), vrijednost ORR bila je 61,9% naspram 54,9%.

Prethodno planirana druga interim OS analiza učinjena je nakon 189 smrtnih slučajeva u Kd skupini i 209 smrtnih slučajeva u Vd skupini. U vrijeme analize, registrirano je 80% ciljanih događaja. Medijan praćenja

je približno bio 37 mjeseci. Statistički značajna prednost u ukupnom preživljenju (OS) bila je opažena kod bolesnika u Kd skupini u usporedbi s bolesnicima u Vd skupini (HR 0,791; 95% CI:0,65, 0,96; p=0,010).

	Kd skupina (N = 464)	Vd skupina (N = 465)
PFS u mjesecima, medijan (95% CI) ^a	18,7 (15,6, NP)	9,4 (8,4, 10,4)
HR (95% CI); jednostrana p-vrijednost ^b	0,533 (0,44, 0,65); < 0,0001	
Ukupno preživljenje u mjesecima, medijan (95% CI)	47,6 (42,5, NP)	40,0 (32,6, 42,3)
HR (95% CI) ; jednostrana p-vrijednost ^b	0,791 (0,65, 0,96); 0,010	
ORR n (%) ^{a, c}	357 (76,9)	291 (62,6)
≥ CR ^d	58 (12,5)	29 (6,2)
≥ VGPR ^e	252 (54,3)	133 (28,6)
95% CI od ORR	72,8, 80,7	58,0, 67,0
Jednostrana p-vrijednost ^b	< 0,0001	

Kd = Kyprolis i deksametazon; Vd = bortezomib i deksametazon; CI = interval pouzdanosti; NP = nije procjenjivo; HR = omjer hazarda; ORR = ukupna stopa odgovora; CR = potpuni odgovor; VGPR = vrlo dobar djelomični odgovor

a Te krajnje vrijednosti odredio je Neovisni Nadzorni Odbor

b Statistički značajno

c Ukupni odgovor definiran je kao postizanje najboljeg ukupnog odgovora za PR, VGPR, CR ili sCR

d Statistički značajno, jednostrana p-vrijednost = 0,0005

e Statistički značajno, jednostrana p-vrijednost = 0,0001

Nuspojave

Ozbiljne nuspojave koje se mogu javiti tijekom primjene karfilzomiba uključuju zatajenje srca, infarkt miokarda, srčani zastoj, ishemiju miokarda, intersticijsku bolest pluća, pneumonitis, akutni respiratorni distress sindrom, akutno respiratorno zatajenje, plućnu hipertenziju, dispneju, hipertenziju uključujući hipertenzivnu krizu, akutno oštećenje bubrega, sindrom lize tumora, reakcije povezane s infuzijom, gastrointestinalno krvarenje, intrakranijalno krvarenje, pulmonalno krvarenje, trombocitopeniju, zatajenje jetre, PRES, trombotičnu mikroangiopatiju i TTP/HUS. U kliničkim ispitivanjima kardiološka toksičnost i dispneja obično su se javile rano u tijeku liječenja karfilzomibom. Najčešće nuspojave (javljaju se u > 20% ispitanika) bile su anemija, umor, trombocitopenija, mučnina, proljev, pireksija, dispneja, infekcije dišnog sustava, kašalj i neutropenija.

Lijek se ne smije primjenjivati u trudnica ni dojilja. Potpuni popis nuspojava i ograničenja vezanih uz primjenu nalazi se u uputi o lijeku.

4.3. Studije u tijeku

Kliničke studije s karfilzomibom, 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

Ekonomske 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. Ekonomske 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 korisiti tzv. granicu isplativosti. 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

Karfilzomib u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom

Jakubowiak i sur. 2016., ukazali su na troškovnu učinkovitost karfilzomiba u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom, u usporedbi s lenalidomidom i deksametazonom, uz ICER 107,520\$/QALY, uz granicu isplativosti od 150,000 \$ (perspektiva platitelja – zdravstvenog osiguranja, bazirano na rezultatima ASPIRE randomiziranog kontroliranog ispitivanja).

Karfilzomib u kombinaciji s deksametazonom

Jakubowiak i sur. 2017., ukazali su na troškovnu učinkovitost karfilzomiba u kombinaciji s deksametazonom, u usporedbi s bortezomidom i deksametazonom, uz ICER 114,793 \$/QALY, kod

bolesnika s jednom prethodnom terapijom, uz granicu isplativosti od 150,000 \$ (perspektiva platitelja – zdravstvenog osiguranja, bazirano na rezultatima ENDEAVOR randomiziranog kontroliranog ispitivanja).

CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)

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

Uz dostavljenu cijenu karfilzomib u obje kombinacije nije troškovno učinkovit u usporedbi s lenalidomidom i deksametazonom ili bortezomidom i deksametazonom, kako slijedi u nastavku.

Karfilzomib u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom, u usporedbi s lenalidomidom i deksametazonom

Description of Reanalysis	ΔC	ΔE QALYs	ΔE LYs	ICUR (QALY)	Δ from baseline submitted ICER
Submitted base case	\$152,034	0.756	0.892	\$201,216	----
EGP's Reanalysis for the Best Case Estimate					
LOWER BOUND					
<i>Drug administration costs - \$132 per injection</i>	\$158,466	0.756	0.892	\$209,729	\$8,513
<i>Primary effect from primary analysis of ITT population of ASPIRE(not using adjusted values) - both OS & PFS</i>	\$148,696	0.573	0.634	\$259,420	\$58,204
<i>Best case estimate of above two parameters</i>	\$155,134	0.573	0.634	\$270,652	\$69,436
UPPER BOUND					
<i>HR = 1 at 42 months on both OS & PFS</i>	\$148,463	0.652	0.750	\$227,867	\$26,651
<i>Wastage - all doses accounted for wastage</i>	\$171,622	0.756	0.892	\$227,141	\$25,925
<i>Best case estimate of above four parameters</i>	\$174,431	0.502	0.539	\$347,640	\$146,424

Karfilzomib u kombinaciji s deksametazonom, u usporedbi s bortezomidom i deksametazonom

Description of Reanalysis	ΔC	ΔE QALYs	ICUR (QALY)	Δ from baseline submitted ICER
<i>Submitted base case</i>	\$147,701	0.765	\$192,997	-----
EGP's Reanalysis for the Best Case Estimate				
LOWER BOUND				
<i>Time horizon - 10 years</i>	\$143,559	0.595	\$241,195	\$48,198
<i>Bortezomib once weekly dosing</i>	\$161,442	0.765	\$210,952	\$17,955
<i>OS - Weibull parametric curve for time horizon</i>	\$147,906	0.760	\$194,609	\$1,612
Best case estimate of above parameters	\$157,554	0.602	\$261,648	\$68,651
UPPER BOUND				
<i>Time on subsequent treatments- 16 cycles for both arms</i>	\$153,176	0.765	\$200,219	\$7,222
<i>Utilities from trial - no adjustment to literatures</i>	\$147,701	0.700	\$210,987	\$17,990
Best case estimate of above parameters	\$163,029	0.553	\$294,931	\$101,934

5.3. Hrvatska

Nema objavljenih podataka.

6. Organizacijski, legalni i etički aspekti

Smjernice i preporuke profesionalnih stručnih društava - Vidjeti gore navedeno.

Legalni i etički aspekti

Zakon o zdravstvenoj zaštiti, s izmjenama i dopunama

Zakonom o zdravstvenoj zaštiti, člankom 3. svaka osoba ima pravo na zdravstvenu zaštitu i na mogućnost ostvarenja najviše moguće razine zdravlja, u skladu s odredbama navedenog Zakona i Zakona o obveznom zdravstvenom osiguranju. Člankom 11. zdravstvena zaštita stanovništva Republike Hrvatske provodi se na načelima sveobuhvatnosti, kontinuiranosti, dostupnosti i cjelovitog pristupa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, a specijaliziranog pristupa u specijalističko-konzilijarnoj i bolničkoj zdravstvenoj zaštiti. Članakom 22. u ostvarivanju zdravstvene zaštite svaka osoba u skladu s odredbama navedenog Zakona i propisima obveznoga zdravstvenog osiguranja ima pravo na jednakost u cjelokupnom postupku ostvarivanja zdravstvene zaštite, te zdravstvenu uslugu standardizirane kvalitete i jednakog sadržaja. Prilikom korištenja zdravstvene zaštite osoba ostvaruje i prava sukladno zakonu o zaštiti prava pacijenata.

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.

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

NICE, UK, 2017.

Karfilzomib u kombinaciji s deksametazonom preporuča se za liječenje multiplog mijeloma u odraslih samo ako su dobili jednu prethodnu terapiju, koja nije uključila bortezomib, a proizvođač snizi cijenu lijeka dogovorenu kroz tzv. patient access scheme.

Kanada, pCODR ERC, 2016.

Uzimajući u obzir rezultate kliničke učinkovitosti, karfilzomib u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom preporuča se za primjena kod odraslih bolesnika koji su imali prethodno jedno neučinkovito liječenje, uz uvjet da se troškovna učinkovitost poboljša do prihvatljivih razina; liječenje do trenutka progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti, maksimalno do 18 ciklusa.

Kanada, pCODR ERC, 2017.

Karfilzomib u kombinaciji s deksametazonom - Uzimajući u obzir rezultate kliničke učinkovitosti, preporuča se primjena karfilzomiba u kombinaciji s deksametazonom, uz uvjet da se troškovna učinkovitost poboljša do prihvatljivih razina.

Škotska, SMC, 2017.

Karfilzomib u kombinaciji s deksametazonom – Uzimajući u obzir rezultate kliničke učinkovitosti, preporuča se primjena karfilzomiba u kombinaciji s deksametazonom, jer je i troškovna učinkovitost poboljšana do prihvatljivih razina. Liječenje treba provoditi do trenutka progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

8. Zaključak i preporuke

Prema ESMO kliničkim smjernicama (2017.) karfilzomib, drugi u klasi inhibitor proteasoma, odobren je 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]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology kliničke smjernice (V4.2018.) navode kombinacije karfilzomiba i deksametazona te karfilzomib/lenalidomid/deksametazon [kategorija dokaza 1 (visoke razine)] kao poželjna liječenja za prethodno liječeni multipli mijelom.

Klinička učinkovitost i sigurnost

Primjena karfilzomiba s lenalidomidom i deksametazonom uspoređena je s primjenom lenalidomida i deksametazona u randomiziranom kontroliranom kliničkom ispitivanju **ASPIRE** koje je obuhvatilo 792

bolesnika s multiplim mijelomom čije se stanje pogoršalo nakon prethodne terapije. Ispitivanje je pokazalo da je lijek učinkovit u poboljšanju preživljenja bez ponovnog pogoršanja bolesti (stopa preživljenja bez progresije bolesti): bolesnici koji su uzimali karfilzomib uz lenalidomid i deksametazon u prosjeku su živjeli 26,3 mjeseca bez pogoršanja bolesti, u usporedbi sa 17,6 mjeseci u bolesnika koji su primali lenalidomid i deksametazon (HR=0,69, $p<0,0001$). Stopa ukupnog preživljenja bez događaja prema Kaplan-Meierovu iznosila je, u 24. mjesecu, 73,3% (95% CI: 68,6% do 77,5%) za KRd skupinu i 65,0% (95% CI: 59,9% do 69,5%) za Rd skupinu. Bolesnici liječeni s KRd prijavili su poboljšanje općeg zdravstvenog statusa (engl. Global Health Status), uz više vrijednosti rezultata općeg zdravstvenog statusa i kvalitete života (GHS/QoL, engl. Quality of Life) u usporedbi s Rd liječenjem kroz 18 ciklusa liječenja ($p=0,0001$), kako je izmjereno pomoću EORTC QLQ-C30, upitnika koji je validiran za multipli mijelom.

U randomiziranom kontroliranom kliničkom ispitivanju **ENDEAVOR**, koje je obuhvatilo 929 bolesnika oboljelih od multiplog mijeloma čija se bolest pogoršala, uspoređena je **primjena kombinacije lijeka karfilzomiba i deksametazona** s bortezumibom i deksametazonom. Ispitivanje je pokazalo da je kombinacija lijeka karfilzomiba i deksametazona djelotvornija u poboljšanju stope preživljenja bez progresije bolesti od bortezumiba i deksametazona: bolesnici koji su primili karfilzomib s deksametazonom živjeli su u prosjeku 18,7 mjeseci bez pogoršanja bolesti, u usporedbi s 9,4 mjeseca za bolesnike koji su primili bortezumib i deksametazon, HR=0,53; 95% CI 0,44, 0,65 [$p<0,0001$]. Prethodno planirana druga interim OS analiza učinjena je nakon 189 smrtnih slučajeva u Kd skupini i 209 smrtnih slučajeva u Vd skupini. U vrijeme analize, registrirano je 80% ciljanih događaja. Medijan praćenja je približno bio 37 mjeseci. Statistički značajna prednost u ukupnom preživljenju (OS) je bila opažena kod bolesnika u Kd skupini u usporedbi s bolesnicima u Vd skupini (HR=0,791; 95% CI 0,65, 0,96; $p=0,010$).

Ozbiljne nuspojave koje se mogu javiti tijekom primjene lijeka karfilzomiba uključuju zatajenje srca, infarkt miokarda, srčani zastoj, ishemiju miokarda, intersticijsku bolest pluća, pneumonitis, akutni respiratorni distres sindrom, akutno respiratorno zatajenje, plućnu hipertenziju, dispneju, hipertenziju uključujući hipertenzivnu krizu, akutno oštećenje bubrega, sindrom lize tumora, reakcije povezane s infuzijom, gastrointestinalno krvarenje, intrakranijalno krvarenje, pulmonalno krvarenje, trombocitopeniju, zatajenje jetre, PRES, trombotičnu mikroangiopatiju i TTP/HUS. U kliničkim ispitivanjima lijeka kardiološka toksičnost i dispneja obično su se javile rano u tijeku liječenja lijekom. Najčešće nuspojave (javljaju se u > 20% ispitanika) bile su anemija, umor, trombocitopenija, mučnina, proljev, pireksija, dispneja, infekcije dišnog sustava, kašalj i neutropenija. Lijek se ne smije primjenjivati u trudnica i dojilja.

Troškovna učinkovitost

Rezultati objavljenih studija proturječni su, naime neke studije ukazuju na moguću troškovnu učinkovitost karfilzomiba u navedenim kombinacijama, dok druge nisu dokazale njihovu troškovnu 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.

Temeljem rezultata dva randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja ASPIRE i ENDEAVOR preporuka je staviti karfilzomib – Kyprolis na Osnovnu listu lijekova i Popis posebno skupih lijekova, sa sljedećom smjernicom za primjenu lijeka: “U kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom ili samo s deksametazonom, za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu liniju liječenja: a) u kombinaciji s deksametazonom, u odraslih bolesnika s multiplim mijelomom u kojih je došlo do relapse nakon prethodne linije liječenja ili nije postignut zadovoljavajući terapijski odgovor. Odobravaju se 4 ciklusa liječenja. Nastavak liječenja je moguć isključivo kod pozitivnog tumorskog odgovora na provedeno liječenje (potpun odgovor, vrlo dobar djelomičan odgovor ili djelomičan odgovor). Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove na prijedlog hematologa. b) U kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom u odraslih osoba koje imaju recidivirajući ili refraktorni oblik bolesti unatoč standardnom liječenju. Odobravaju se 4 ciklusa liječenja. Nastavak liječenja je moguć isključivo kod pozitivnog tumorskog odgovora na provedeno liječenje (potpun odgovor, vrlo dobar djelomičan odgovor ili djelomičan odgovor). Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove na prijedlog hematologa.”

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 Kyprolis.pdf> 2018.
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. 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.

12. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, et al: Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2018;36(8):728-734.
13. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al: Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015;372(2):142-152.
14. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et al: Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):1327-1337.
15. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al: Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2015;Epub.
16. Moreau P, Mateos MV, Berenson JR, et al: Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):953-964.
17. Jakubowiak AJ et al. Cost-effectiveness of adding carfilzomib to lenalidomide and dexamethasone in relapsed multiple myeloma from a US perspective. *Journal of Medical Economics.* 2016;19:11:1061-1074.
18. Jakubowiak AJ et al. Cost-effectiveness of carfilzomib plus dexamethasone compared with bortezomib plus dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma in the United States. *Expert Review of Hematology.* 2017;10:12:1107-1119.
19. pan-Canadian Oncology Drug Review. Carfilzomib (Kyprolis) for Multiple Myeloma. Final Economic Guidance Report. 2016.
20. pan-Canadian Oncology Drug Review. Carfilzomib (Kyprolis) for Multiple Myeloma. Final Economic Guidance Report. 2017.
21. NICE. Carfilzomib for previously treated multiple myeloma (TA457). Technology appraisal guidance. July 2017.
22. pan-Canadian Oncology Drug Review. Carfilzomib (Kyprolis) for Multiple Myeloma. Final Recommendation. 2017.
23. Scottish Medicines Consortium. Kyprolis in combination with dexamethasone alone for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy. SMC No 1241/17.

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

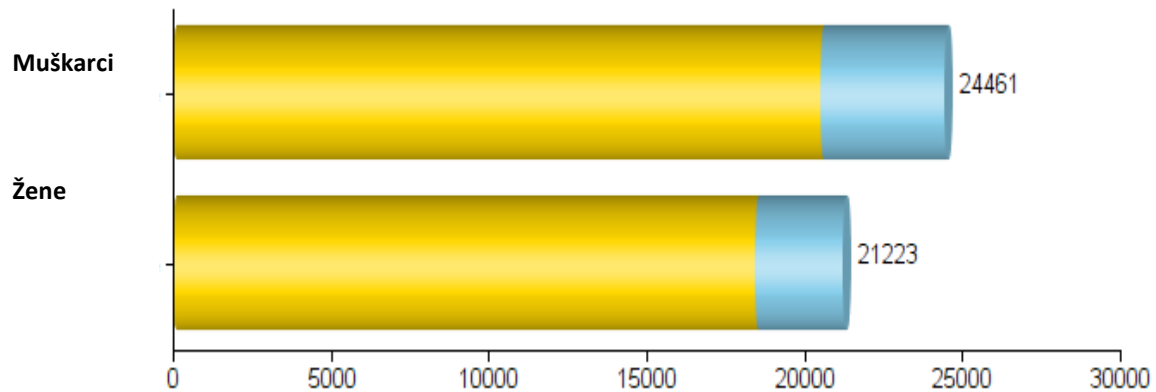
Predikcija multiplog mijeloma za Europsku Uniju, 2012. i 2025.g.

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)

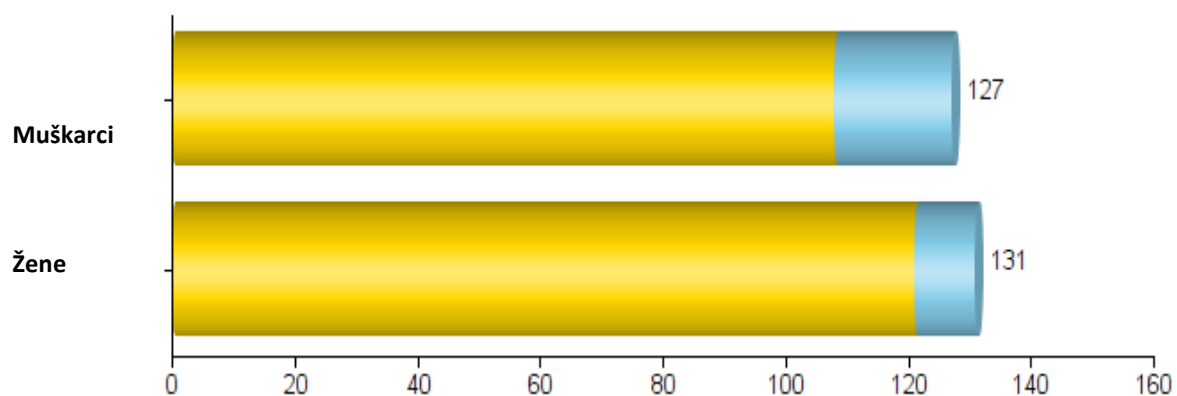
Predikcija multiplog mijeloma za Hrvatsku, 2012. i 2025.g.

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

Active clinical trials, RRMM	
Study name	Clinical trial identifier (NCT or Eudra)
A Phase 1/2 Study of Weekly Carfilzomib in Combination With Dexamethasone for Progressive Multiple Myeloma (CHAMPION 1)	NCT01677858
A Study in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Receiving Carfilzomib in Combination With Dexamethasone, Comparing Once-weekly Versus Twice-weekly Carfilzomib Dosing (ARROW)	NCT02412878
Study of Carfilzomib, Daratumumab and Dexamethasone for Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (CANDOR)	NCT03158688
A Study of JNJ-54767414 (HuMax CD38) (Anti-CD38 Monoclonal Antibody) in Combination With Backbone Treatments for the Treatment of Patients With Multiple Myeloma (MMY1001)	NCT01998971
Weekly 70 mg/m ² Carfilzomib for Multiple Myeloma Patients Refractory to 27 mg/m ² Carfilzomib	NCT02294357
SWOG1304, Carfilzomib and Dexamethasone for Treating Patients With Relapsed or Refractory Myeloma	NCT01903811
Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of a 60-Minute Infusion of Carfilzomib for Progressive Multiple Myeloma	NCT01792102
A phase II randomised trial of carfilzomib, cyclophosphamide and dexamethasone (CCD) vs cyclophosphamide, velcade and dexamethasone (CVD) for first relapse or primary refractory multiple myeloma (MUK five)	Eudra2012-001320-36
Carfilzomib, Cyclophosphamide, Dexamethasone in Multiple Myeloma	NCT03336073
High-Dose Weekly Carfilzomib Plus Cyclophosphamide and Dexamethasone in the Treatment of Relapsed Multiple Myeloma	NCT02597062
Carfilzomib + High Dose Melphalan as Preparative Regimen for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation	NCT01690143
Study of Carfilzomib in Multiple Myeloma Relapsed After High-dose Melphalan With Autologous Stem Cell Support (CARFI)	NCT02572492
Carfilzomib In Combination With Bendamustine And Dexamethasone In Refractory Or Relapsed Multiple Myeloma	NCT02056756
Carfilzomib, Bendamustine, Dexamethasone in Multiple Myeloma	NCT02095834
A Safety and Efficacy Study of Carfilzomib and Pomalidomide With Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	NCT01464034
Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	NCT01665794
Phase I/II Study of Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients (CPD)	NCT02185820

Pomalidomide combined with Carfilzomib and Dexamethasone (PCd) for induction and consolidation followed by Pomalidomide combined with Dexamethason vs Pomalidomide maintenance for patients with Multiple Myeloma in progression after prior 1st line treatment with Lenalidomide and Bortezomib (HOVON 114 MM)	Eudra2013-003265-34
Single arm, multicentre study of Carfilzomib in combination with Thalidomide and Dexamethasone (CaTD) in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM).	ACTRN12615000818538
Study of the Combination of Panobinostat and Carfilzomib in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	NCT01496118
Carfilzomib Plus Panobinostat in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM)	NCT01301807
Study of the Combination of Panobinostat & Carfilzomib in Patients With Relapsed &/or Refractory Multiple Myeloma	NCT01549431
SAR650984 in Combination With Carfilzomib for Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	NCT02332850
Carfilzomib + Elotuzumab + Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma After 1-3 Prior Treatment Lines (KEd)	NCT03155100
A Study of Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone and Daratumumab for Patients With Relapsed/Refractory Myeloma With Salvage Autologous Hematopoietic Cell Transplantation	NCT03556332
Study of Arry-520 and Carfilzomib in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	NCT01372540
Selinexor, Carfilzomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (SINE)	NCT02199665
Study of Venetoclax in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM)	NCT02899052
A Study of Carfilzomib, Lenalidomide, Vorinostat, and Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (QUAD)	NCT01297764
Cabozantinib as a Targeted Strategy to Reverse Carfilzomib Resistance in Refractory Multiple Myeloma	NCT03201250