



Agencija za kvalitetu i
akreditaciju u zdravstvu
i socijalnoj skrbi

Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije

Iksazomib (Ninlaro) u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom, za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju: Procjena zdravstvene tehnologije, Broj 27/2018.

Prosinac 2018. godine



Naziv: Iksazomib (Ninlaro) u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom, za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju: Procjena zdravstvene tehnologije, Broj 27/2018.

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	9
II Procjena zdravstvene tehnologije: Iksazomib (Ninlaro) u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom, za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju	11
1. Uvod i metode	11
2. Opis zdravstvene tehnologije: iksazomib	12
3. Bolest u kojoj se primjenjuje zdravstvena tehnologija	16
3.1. Multipli mijelom (MM)	16
3.2. Podatci o morbiditetu i mortalitetu	17
3.3. Liječenje multiplog mijeloma	18
4. Klinička učinkovitost, sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života	24
4.1. Sustavni pregledi s/bez meta-analize	24
4.2. Randomizirana kontrolirana ispitivanja, engl. Randomized Controlled Trials (RCTs)	27
4.3. Studije u tijeku	32
5. Troškovi i ekonomske analize	32
5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu	32
5.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza	34
5.3. Hrvatska	35
6. Organizacijski, legalni i etički aspekti	35
7. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA publikacije	35
8. Zaključak i preporuke	35
9. Literatura	39
Dodatak I Procjene GLOBOCAN-a - Grafički prikaz	41

Sažetak

Iksazomib je oralni, visoko selektivni i reverzibilni inhibitor proteasoma. Predstavlja biološki aktivni oblik iksazomib citrata, predlijeaka koji se u fiziološkim uvjetima brzo hidrolizira u iksazomib. Iksazomib se preferencijalno veže i inhibira kimotripsinu nalik aktivnost beta 5 podjedinice proteasoma 20S.

Iksazomib u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju.

Lijek iksazomib (Ninlaro) dobio je od Europske agencije za lijekove (EMA) „**uvjetno odobrenje**“ za stavljanje lijeka u promet koje je na snazi u Europskoj uniji od 21. studenoga 2016., što znači da se očekuju dodatni podatci o lijeku. EMA je istaknula dvojbe u pogledu razine poboljšanja preživljenja bolesnika bez napredovanja bolesti (PFS) nakon naknadne analize, ali budući da lijek ne povećava znatno učestalost ozbiljnih nuspojava kada se dodaje lenalidomidu i deksametazonu te bolesnicima pruža pogodnost uzimanja kapsula kod kuće, EMA je zaključila da koristi lijeka nadmašuje s njim povezane rizike.

Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja – Zahtjev EMA-e

Prema EMA-i, nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti sljedeću mjeru do prosinca 2019.: Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES) C16010: izraditi interim izvješće o ukupnom preživljenju u vrijeme 3. interim analize i izraditi završno izvješće za završnu analizu OS-a iz dvostruko slijepog randomiziranog ispitivanja faze 3 u odraslih bolesnika s relapsnim i/ili refraktornim multiplim mijelomom, dakle unutar glavnog TOURMALINE-MM1 kliničkog ispitivanja, NCT01564537.

Budući da je dano uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14. stavku 7. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti i sljedeće mjere:

Do prosinca 2018.: C16014 (NCT02312258): zbog daljnjeg ispitivanja djelotvornosti, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora provesti randomizirano, dvostruko slijepo multicentrično ispitivanje faze 3 za usporedbu iksazomiba uz lenalidomid i deksametazon naspram placeba uz lenalidomid i deksametazon u odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji nije pogodan za transplantaciju matičnih stanica (SCT) i izraditi završno izvješće za primarnu mjeru ishoda PFS-a.

C16019 (NCT02181413): zbog daljnjeg ispitivanja djelotvornosti, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora provesti randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze 3 iksazomiba kao terapije održavanja u bolesnika s multiplim mijelomom nakon SCT-a i izraditi završno izvješće za primarnu mjeru ishoda PFS-a.

Do prosinca 2019.: NSMM-5001: nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora provesti globalno, prospektivno, neintervencijsko opservacijsko ispitivanje u bolesnika s multiplim mijelomom i izraditi izvješće s opisnim podacima za 1000 bolesnika, uključujući 200 bolesnika s relapsnim i/ili refraktornim multiplim mijelomom koji su liječeni iksazomibom.

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje zatražio je procjenu zdravstvene tehnologije, nakon zaprimljenog prijedloga nositelja odobrenja Takeda Pharma A/S (zastupan po ovlaštenom predstavniku Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o) za stavljanjem lijeka iksazomiba – Ninlaro na Osnovnu listu lijekova i Popis posebno skupih lijekova. Nositelj odobrenja je predložio sljedeću smjernicu za primjenu lijeka: “U kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju. Odobrava se 4 ciklusa liječenja. Nastavak liječenja 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-530-02/18-01/73, 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.

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

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

Prema ESMO kliničkim smjernicama (2017.) iksazomib, prvi oralni inhibitor proteasoma, u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom, EMA je odobrila 2016. godine u bolesnika koji su primili barem jednu prethodnu liniju terapije [II, A].

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology kliničke smjernice (V4.2018.) navode kombinaciju iksazomib/lenalidomid/deksametazon [kategorija dokaza 1 (visoke razine)] kao poželjno liječenje za prethodno liječeni multipli mijelom.

Klinička učinkovitost i sigurnost

Glavno **TOURMALINE-MM1 kliničko ispitivanje (NCT01564537)** djelotvornosti i sigurnosti iksazomiba u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom, u usporedbi s placebom, lenalidomidom i deksametazonom, predstavlja međunarodno randomizirano dvostruko slijepo, placebom kontrolirano,

multicentrično ispitivanju faze 3 u bolesnika s recidivirajućim i/ili refraktornim multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju i još je u tijeku.

Primarna analiza pri medijanu praćenja do 14,7 mjeseci (medijan broja ciklusa 13) za ishode: Preživljenje bez napredovanja bolesti - PFS i Stopa ukupnog odgovora - ORR

Na primarnoj analizi (medijan praćenja do 14,7 mjeseci, a medijan broja ciklusa 13), rezultati primarnog ishoda, PFS, bili su statistički značajno različiti između liječenih skupina ($p=0,012$; HR 0,74; 95%CI 0.59-0,94), u korist iksazomiba u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom. Poboljšanje PFS-a u protokolu s iksazomibom potkrijepljeno je poboljšanjem stope ukupnog odgovora (78.3% : 71.5%).

Planirana interim analiza pri medijanu praćenja od 23 mjeseca za ishode: Ukupno preživljenje - OS i Preživljenje bez napredovanja bolesti - PFS

Ukupno preživljenje (OS)

Planirana interim analiza ukupnog preživljenja pri medijanu praćenja od 23 mjeseca provedena je s 35% smrtnih slučajeva potrebnih za konačnu analizu ukupnog preživljenja u populaciji s namjerom liječenja; zabilježen je 81 smrtni slučaj u skupini koja je primala protokol s iksazomibom i 90 smrtnih slučajeva u skupini koja je primala terapijski protokol s placebom. Medijan ukupnog preživljenja nije dostignut niti u jednom protokolu.

Preživljenje bez napredovanja bolesti (PFS)

U navedenoj analizi nije bilo statistički značajne razlike između skupina bolesnika: procijenjeni medijan PFS-a iznosio je 20 mjeseci u skupini koja je bila na terapijskom protokolu s iksazomibom te 15,9 mjeseci u skupini na terapijskom protokolu s placebom) (HR=0,82; 95% CI 0,67-1,0) u populaciji s namjerom liječenja.

Naknadno kliničko ispitivanje provedeno u Kini

Rezultati randomiziranog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog ispitivanja faze 3 koje je provedeno u Kini ($n=115$), sa sličnim dizajnom i uključnim kriterijima, u primarnoj analizi (medijan praćenja od 8 mjeseci i medijan od 6 ciklusa) medijan PFS-a bio je statistički značajno duži u protokolu s iksazomibom (6,7 mjeseci), u usporedbi s 4 mjeseca u protokolu s placebom ($p=0,035$; HR=0,60).

U konačnoj analizi ukupnog preživljenja (OS) pri medijanu praćenja od 19,8 mjeseci, OS se statistički značajno poboljšao u bolesnika liječenih u protokolu s iksazomibom u usporedbi s protokolom placeba ($p=0,0014$; HR=0,42; 95% CI 0,242-0,726).

Rezultati liječenja u podskupinama bolesnika glavnog TOURMALINE-MM1 kliničkog ispitivanja, NCT01564537

Statistički značajna razlika bila je vidljiva u dobnoj kategoriji < 65 godina; u bolesnika s visokim citogeneskim rizikom, amplifikacijom 1Q, kao i bolesnika sa standardnim rizikom; bolesnika s ISS stadijem pri probiru I ili II; izvedene prethodne terapije 2 ili 3 linije liječenja; prethodno izloženim inhibitorima

proteasoma; prethodno neliječenih imunomodulacijskom terapijom; ECOG funkcionalnim statusom 0 ili 1, te skupini prema početnom CrCl >50 ml/min.

Kvaliteta života

Prema objavljenim rezultatima kvaliteta života prema procjeni ljestvica za ocjenu općeg zdravstvenog stanja (EORTC QLQ-C30 i MY-20) održana je tijekom terapije i bila je slična u oba protokola liječenja unutar glavnog TOURMALINE-MM1 kliničkog ispitivanja, NCT01564537, dakle bez statistički značajne razlike između skupina.

Nuspojave

Objedinjeni podaci o sigurnosti iz TOURMALINE-MM1 kliničkog ispitivanja (n=720) i dvostruko slijepog, placebo kontroliranog nastavka ispitivanja provedenog u Kini (n=115) pokazuju da su najčešće zabilježene nuspojave ($\geq 20\%$) među 417 bolesnika koji su primali iksazomib i 418 bolesnika koji su primali placebo bile dijareja (39% : 32%), trombocitopenija (33% : 21%), neutropenija (33% : 30%), konstipacija (30% : 22%), periferna neuropatija (25% : 20%), mučnina (23% : 18%), periferni edem (23% : 17%), povraćanje (20% : 10%) i infekcija gornjeg dišnog trakta (21% : 16%). Ozbiljne nuspojave prijavljene u $\geq 2\%$ bolesnika uključivale su trombocitopeniju (2%) i dijareju (2%).

Rezultati sustavnih pregleda i mrežne meta-analize pokazali su da je od trostrukih kombinacija, kombinacija daratumumaba, lenalidomida i dexametazona (DRd) bila 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 i HR= 0.58; 05%CI 0.41-0.81).

Troškovna učinkovitost

Rezultati objavljenih studija proturječni su, naime neke studije ukazuju na moguću troškovnu učinkovitost iksazomiba u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom u podskupini bolesnika prethodno liječenih s 2 ili 3 linije liječenja, dok druge nisu dokazale njihovu troškovnu učinkovitost u podkupini bolesnika koji su imali prethodno barem dvije linije liječenje, ili kod bolesnika koji su dobili jednu liniju liječenja i imali visoki citogenetski rizik.

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

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

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

Iksazomib (Ninlaro) dobio je od Europske agencije za lijekove (EMA) „uvjetno odobrenje“ za stavljanje lijeka u promet koje je na snazi u Europskoj uniji od 21. studenoga 2016., što znači da se očekuju dodatni podatci o lijeku.

Za konačnu trajnu odluku za stavljanjem lijeka iksazomiba – Ninlaro na Osnovnu listu lijekova i Popis posebno skupih lijekova potrebno je pričekati završne rezultate primarnog kliničkog ispitivanja TOURMALINE-MM1 - NCT01564537, kao i rezultate ostalih zatraženih kliničkih ispitivanja sa strane EMA-e.

Ukoliko je moguće donošenje uvjetne privremene odluke za stavljanjem lijeka iksazomiba – Ninlaro na Osnovnu listu lijekova i Popis posebno skupih lijekova, potrebno je obratiti pozornost na statistički značajne razlike u određenim podskupinama bolesnika vezano uz ishod PFS. Peroralna primjena lijeka predstavlja prednost prema ostalim odobrenim kombinacijama lijekova koje se primijenjuju parenteralnim putem.

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 postupaka, 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 etičke, socijalne, pravne i organizacijske elemente.

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: Iksazomib (Ninlaro) u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom, za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju

1. Uvod i metode

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje zatražio je procjenu zdravstvene tehnologije, nakon zaprimljenog prijedloga nositelja odobrenja Takeda Pharma A/S (zastupan po ovlaštenom predstavniku Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o) za stavljanjem lijeka iksazomiba – Ninlaro na Osnovnu listu lijekova i Popis posebno skupih lijekova. Nositelj odobrenja je predložio sljedeću smjernicu za primjenu lijeka: “U kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju. Odobrava se 4 ciklusa liječenja. Nastavak liječenja moguće 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-530-02/18-01/73, 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: iksazomib

Iksazomib je oralni, visoko selektivni i reverzibilni inhibitor proteasoma. Predstavlja biološki aktivni oblik iksazomib citrata, predlijeka koji se u fiziološkim uvjetima brzo hidrolizira u iksazomib. Iksazomib se preferencijalno veže i inhibira kimotripsinu nalik aktivnost beta 5 podjedinice proteasoma 20S.

Iksazomib u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju.

Lijek iksazomib (Ninlaro) dobio je od Europske agencije za lijekove (EMA) „**uvjetno odobrenje**“ za stavljanje lijeka u promet koje je na snazi u Europskoj uniji od 21. studenoga 2016., što znači da se očekuju dodatni podatci o lijeku. EMA je istaknula dvojbe u pogledu razine poboljšanja preživljenja bolesnika bez napredovanja bolesti (PFS) nakon naknadne analize, ali budući da lijek ne povećava znatno učestalost ozbiljnih nuspojava kada se dodaje lenalidomidu i deksametazonu te bolesnicima pruža pogodnost uzimanja kapsula kod kuće, EMA je zaključila da koristi lijeka nadmašuje s njim povezane rizike.

Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja – Zahtjev EMA-e

Prema EMA-i, nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti sljedeću mjeru do prosinca 2019.: Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES) C16010: izraditi interim izvješće o ukupnom preživljenju u vrijeme 3. interim analize i izraditi završno izvješće za završnu analizu OS-a iz dvostruko slijepog randomiziranog ispitivanja faze 3 u odraslih bolesnika s relapsnim i/ili refraktornim multiplim mijelomom, dakle unutar glavnog TOURMALINE-MM1 kliničkog ispitivanja, NCT01564537.

Budući da je dano uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14. stavku 7. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti i sljedeće mjere:

Do prosinca 2018.: C16014 (NCT02312258): zbog daljnjeg ispitivanja djelotvornosti, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora provesti randomizirano, dvostruko slijepo multicentrično ispitivanje faze 3 za usporedbu iksazomiba uz lenalidomid i deksametazon naspram placeba uz lenalidomid i deksametazon u odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji nije pogodan za transplantaciju matičnih stanica (SCT) i izraditi završno izvješće za primarnu mjeru ishoda PFS-a.

C16019 (NCT02181413): zbog daljnjeg ispitivanja djelotvornosti, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora provesti randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze 3 iksazomiba kao terapije održavanja u bolesnika s multiplim mijelomom nakon SCT-a i izraditi završno izvješće za primarnu mjeru ishoda PFS-a.

Do prosinca 2019.: NSMM-5001: nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora provesti globalno, prospektivno, neintervencijsko opservacijsko ispitivanje u bolesnika s multiplim mijelomom i izraditi izvješće s opisnim podacima za 1000 bolesnika, uključujući 200 bolesnika s relapsnim i/ili refraktornim multiplim mijelomom koji su liječeni iksazomibom.

Multipli mijelom je rijetka bolest, a iksazomib je dobio status „lijeka za rijetku bolest“ 27. rujna 2011.

Lijek se primjenjuje peroralnim putem. Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju multiplog mijeloma.

Iksazomib je citotoksičan. Kapsula se ne smije vaditi iz pakiranja sve do same primjene. Kapsule se ne smiju otvarati niti lomiti. Potrebno je izbjegavati izravan doticaj sa sadržajem kapsule. U slučaju loma kapsule, pri čišćenju treba paziti da se ne podiže prašina. U slučaju doticaja s lijekom, kožu temeljito operite vodom i sapunom. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Sažetak podataka za iksazomib (Ninlaro) 2,3 mg tvrde kapsule; 3 mg tvrde kapsule; 4 mg tvrde kapsule, prema Europskoj agenciji za lijekove (engl. European Medicines Agency - EMA)

Naziv	
Iksazomib (Ninlaro) 2,3 mg tvrde kapsule, 3 mg tvrde kapsule, 4 mg tvrde kapsule	
Aktivna tvar	iksazomib
Farmaceutski oblik	Tvrda kapsula.
Farmakoterapijska skupina:	Antineoplastici, ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XX50
Mehanizam djelovanja	Iksazomib citrat je predlijek koji se u fiziološkim uvjetima brzo hidrolizira u svoj biološki aktivni oblik, iksazomib. Iksazomib je oralni, visoko selektivni i reverzibilni inhibitor proteasoma. Iksazomib se preferencijalno veže i inhibira kimotripsinu nalik aktivnost beta 5 podjedinice proteasoma 20S. Iksazomib je <i>in vitro</i> inducirao apoptozu nekoliko tipova tumorskih stanica. Iksazomib je <i>in vitro</i> iskazao citotoksičnost protiv stanica mijeloma bolesnika s relapsom nakon višestrukih prethodnih terapija, uključujući bortezomib, lenalidomid i deksametazon. Kombinacija iksazomiba i lenalidomida dokazala je sinergističke citotoksične učinke u staničnim linijama multiplog mijeloma. <i>In vivo</i> je iksazomib pokazao antitumorsku aktivnost u različitim tumorskim modelima ksenografa uključujući modele multiplog mijeloma. <i>In vitro</i> je iksazomib utjecao na vrste stanica nađene u mikrookolini koštane srži uključujući stanice vaskularnog endotela, osteoklaste i osteoblaste.
Terapijske indikacije	U kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju.
Kontraindikacije	Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari.

Doziranje i način primjene	Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik iskusan u liječenju multiplog mijeloma. Preporučena početna doza iksazomiba je 4 mg, primijenjena peroralno jedanput tjedno na 1., 8. i 15. dan 28-dnevnog ciklusa liječenja. Preporučena početna doza lenalidomida je 25 mg, primijenjena jedanput dnevno od 1. do 21. dana 28-dnevnog ciklusa liječenja. Preporučena početna doza deksametazona je 40 mg, primijenjena na 1., 8., 15. i 22. dan 28-dnevnog ciklusa liječenja.
-----------------------------------	--

Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik iskusan u liječenju multiplog mijeloma.

Preporučena početna doza iksazomiba je 4 mg, primijenjena peroralno jedanput tjedno na 1., 8. i 15. dan 28-dnevnog ciklusa liječenja.

Preporučena početna doza lenalidomida je 25 mg, primijenjena jedanput dnevno od 1. do 21. dana 28-dnevnog ciklusa liječenja.

Preporučena početna doza deksametazona je 40 mg, primijenjena na 1., 8., 15. i 22. dan 28-dnevnog ciklusa liječenja.

Prije početka novog ciklusa terapije:

- Apsolutni broj neutrofila treba biti $\geq 1000/\text{mm}^3$
- Broj trombocita treba biti $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$
- Nehematološke toksičnosti se trebaju, prema liječnikovoj procjeni, uglavnom vratiti na bolesnikovo početno stanje ili na $\leq 1.$ stupnja

Liječenje treba nastaviti do napredovanja bolesti ili do neprihvatljive toksičnosti. Liječenje iksazomibom u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom dulje od 24 ciklusa treba se temeljiti na procjeni odnosa koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika, jer su podaci o podnošljivosti i toksičnosti za više od 24 ciklusa ograničeni

Smjernice za prilagodbu doze za iksazomib u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom kao i Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi te Interakcije s lijekovima i drugi oblici interakcija nalaze se u SmPC dokumentu.

Istodobno primijenjeni lijekovi

U bolesnika koji se liječe iksazomibom treba razmotriti antivirusnu profilaksu kako bi se smanjio rizik od reaktivacije herpes zoster. Bolesnici uključeni u ispitivanja iksazomiba koji su primali antivirusnu profilaksu imali su nižu incidenciju infekcije herpes zosterom u usporedbi s bolesnicima koji nisu primili profilaksu.

U bolesnika koji se liječe iksazomibom u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom preporučuje se tromboprofilaksa, koja se treba temeljiti na procjeni bolesnikovih podležećih rizika i kliničkog statusa.

Za druge istodobno primijenjene lijekove koji mogu biti potrebni proučite trenutno odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka za lenalidomid i deksametazon.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Muški i ženski bolesnici reproduktivne dobi moraju koristiti djelotvorne kontracepcijske mjere tijekom i 90 dana nakon liječenja. Ne preporučuje se primjena lijeka u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Kada se iksazomib primjenjuje zajedno s deksametazonom, za koji je poznato da je slabi do umjereno jaki induktor CYP3A4 kao i drugih enzima i prijenosnika, potrebno je uzeti u obzir rizik od smanjene djelotvornosti oralnih kontraceptiva. Stoga žene koje koriste oralne hormonske kontraceptive trebaju dodatno koristiti mehaničku metodu kontracepcije.

Trudnoća

Iksazomib se ne preporučuje tijekom trudnoće jer može uzrokovati oštećenje fetusa kada se primjenjuje kod trudnica. Stoga žene trebaju izbjegavati trudnoću dok se liječe iksazomibom.

Nema podataka o primjeni iksazomiba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost.

Iksazomib se daje u kombinaciji s lenalidomidom. Lenalidomid je strukturno srodan talidomidu. Talidomid je poznata djelatna tvar s teratogenim učinkom na ljude koja uzrokuje teške životno ugrožavajuće urođene anomalije. Ako se lenalidomid uzima tijekom trudnoće očekuje se teratogeni učinak na ljude. Za sve bolesnike moraju biti ispunjeni uvjeti Programa sprečavanja trudnoće za lenalidomid, osim ako postoji pouzdan dokaz da bolesnica ne može zanijeti.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se iksazomib ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Nisu dostupni podaci za životinje. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče, stoga dojenje treba prekinuti.

Iksazomib će se davati u kombinaciji s lenalidomidom i dojenje treba prekinuti zbog primjene lenalidomida.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja utjecaja iksazomiba na plodnost.

Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Temeljem objedinjenih podataka o sigurnosti iz globalnog glavnog TOURMALINE-MM1 kliničkog ispitivanja, NCT01564537, faze 3 (n=720) i dvostruko slijepog, placebom kontroliranog nastavka ispitivanja u Kini (n=115), najčešće zabilježene nuspojave ($\geq 20\%$) među 417 bolesnika koji su primali iksazomib i 418 bolesnika koji su primali placebo bile su dijareja (39% : 32%), trombocitopenija (33% : 21%), neutropenija (33% : 30%), konstipacija (30% : 22%), periferna neuropatija (25% : 20%), mučnina (23% : 18%), periferni edem (23% : 17%), povraćanje (20% : 10%) i infekcija gornjeg dišnog trakta (21% : 16%). Ozbiljne nuspojave prijavljene u $\geq 2\%$ bolesnika uključivale su trombocitopeniju (2%) i dijareju (2%).

3. Bolest u kojoj se primjenjuje zdravstvena tehnologija

3.1. Multipli mijelom (MM)

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

U normalnim okolnostima, izlaganje antigenu specifičnom za površinski imunoglobulin potiče sazrijevanje i proliferaciju plazma stanica. Svaka plazma stanica stvara samo jednu vrstu imunoglobulina i u tijelu se stvara mnoštvo imunoglobulina koji se međusobno razlikuju. U multiplom mijelomu dolazi do gubitka kontrole nad tim procesom. Nekontroliranom proliferacijom 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.

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 adsorbirati 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 generaliziranim 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 obdobljenjima 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.

Izvešće iz Nizozemske o dijagnozi MM između 1989. i 2005. godine pokazalo je da su bolesnici > 65 godina kojima je dijagnoza postavljena između 1989. i 1992. ili 2001.-2005. imali istovjetnu 5-godišnju 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 SLAM-F7, također je odobreno u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom za liječenje MM u bolesnika koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju [II, B].

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

U vrlo naprednom stadiju bolesti, od strane EMA-e 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].

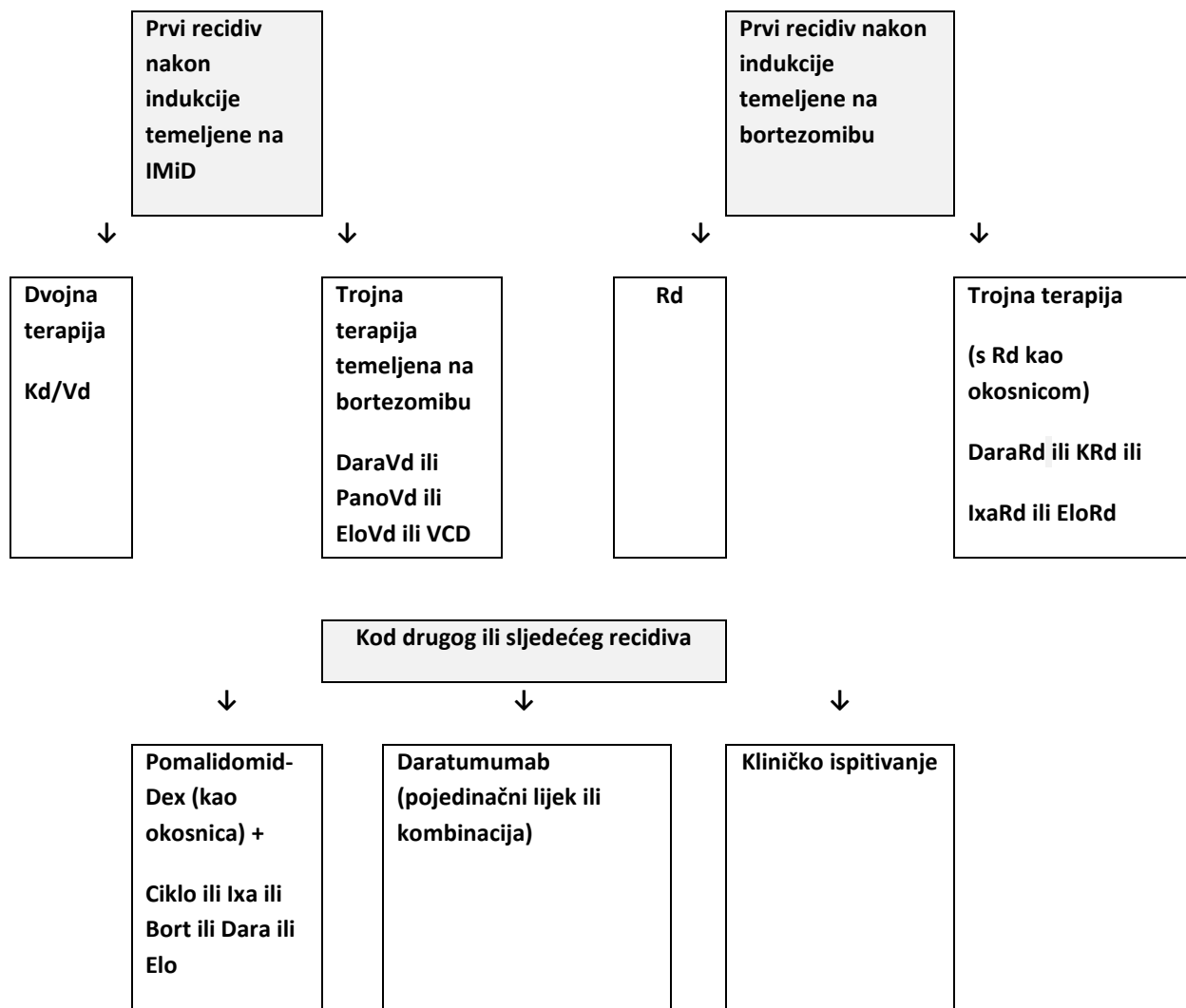
Daratumumab, monoklonalno antitijelo čini je cilj CD38, također je nedavno odobreno za liječenje odraslih osoba s recidivnim/refraktornim MM, čija je prethodna terapija uključivala inhibitor proteasoma i imunomodulatorni lijek i čija se je bolest pogoršala nakon liječenja [II, A].

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, najčešće korišteno 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 drugačije 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 korištene za odabrane populacije pacijenata (definirano preporukom).

Sve preporuke se smatraju prikladnima.

TERAPIJA ZA PRETHODNO LIJEČENI MULTIPLI MIJELOM

(Ocjena odgovora nakon svakog ciklusa)

Poželjna liječenja

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

Druga preporučena liječenja

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

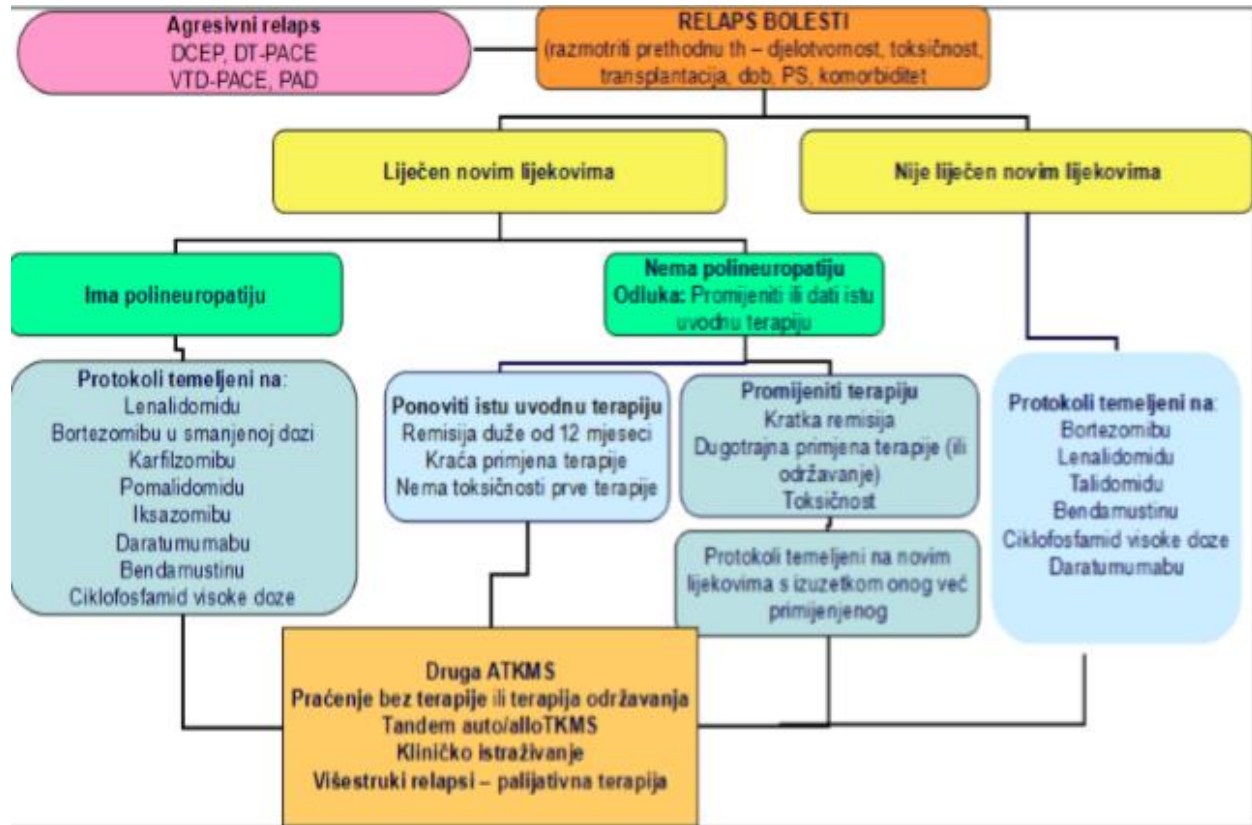
Korisno u određenim okolnostima

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

^h Može potencijalno uzrokovati kardijalnu i plućnu toksičnost, posebno kod starijih bolesnika. ⁱ Trojna terapija treba se koristiti kao standardna terapija za bolesnike s multiplim mijelomom, međutim, stari ili krhki bolesnici mogu se liječiti dvojnim terapijama. ⁿ Mogu ometati serološka ispitivanja i uzrokovati lažno pozitivan indirektni Coombsov test. ^p Indicirano za liječenje bolesnika koji su primili najmanje tri prethodne terapije, uključujući inhibitor proteasoma (PI) i imunomodulacijski lijek ili koji su dvostruko refrakterni na PI i imunomodulacijski lijek. ^q Indicirano za liječenje bolesnika koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju. ^r Razmotriti lenalidomid ili pomalidomid za osobe koje ne podnose steroide. ^s Indicirano za liječenje bolesnika koji su primili najmanje dva prethodna režima, uključujući bortezomib i imunomodulacijsko sredstvo. Naznačeno za liječenje bolesnika koji su primili najmanje dvije prethodne terapije, uključujući imunomodulacijski lijek i inhibitor proteasoma i koji su pokazali napredovanje bolesti na ili unutar 60 dana od završetka zadnje terapije.

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

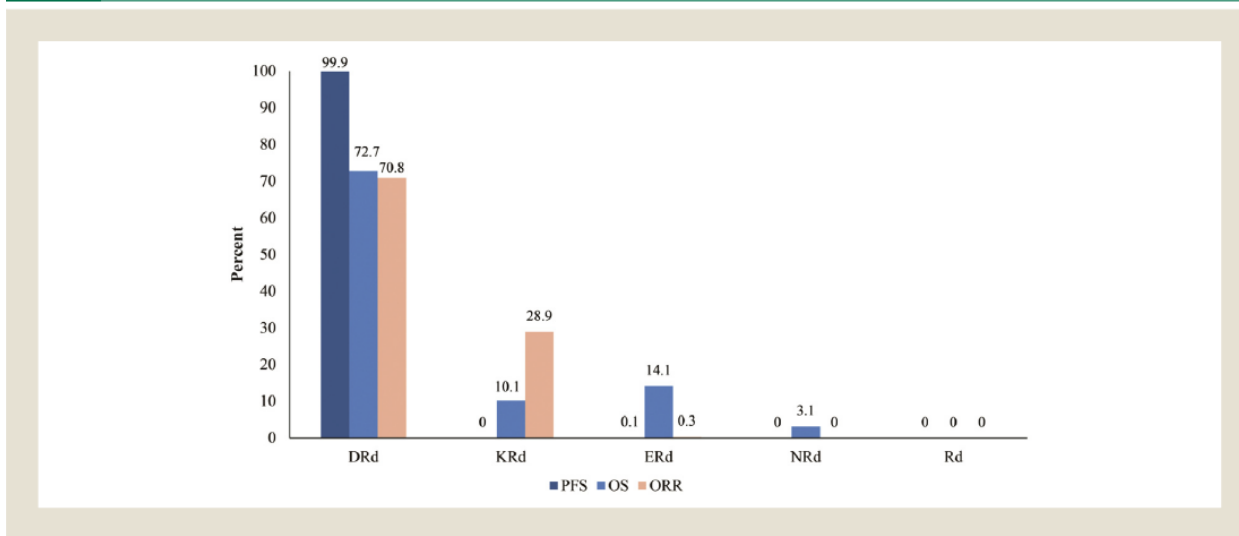
4.1. Sustavni pregledi s/bez meta-analize

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 terapijima

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 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. Ixazomib. IBM Micromedex, October 2018.

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

TOURMALINE-MM1 kliničko ispitivanje, NCT01564537

Iksazomib u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom u liječenju bolesnika s recidivirajućim i/ili refraktornim multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju – ispitivanje C16010 (TOURMALINE-MM1, NCT01564537)

Moreau i sur. (2016.) objavili su rezultate djelotvornosti i sigurnosti iksazomiba u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom procijenjenih u međunarodnom randomiziranom dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, multicentričnom ispitivanju faze 3 (C16010, TOURMALINE-MM1 kliničko ispitivanje, NCT01564537) u bolesnika s recidivirajućim i/ili refraktornim multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju. Ukupno 722 bolesnika (populacija bolesnika s namjerom liječenja – ITT) randomizirano je u omjeru 1:1, na liječenje kombinacijom iksazomiba, lenalidomida i deksametazona (N=360) ili placebo, lenalidomid i deksametazon (N=362), do napredovanja bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Bolesnici uključeni u ispitivanje imali su multipli mijelom koji je bio refraktoran, uključujući i primarno refraktoran, u relapsu nakon prethodne terapije ili u relapsu i refraktoran na bilo koju prethodnu terapiju. Uključeni su bili primjereni bolesnici koji su prije napredovanja bolesti mijenjali terapiju, kao i oni s kontroliranim kardiovaskularnim stanjima. Ispitivanje faze 3 isključilo je bolesnike koji su bili refraktorni na lenalidomid ili inhibitore proteasoma, te bolesnike koji su primili više od tri prethodne terapije. Refraktorna bolest bila je definirana kao napredovanje bolesti tijekom liječenja ili napredovanje unutar 60 dana od zadnje doze lenalidomida ili inhibitora proteasoma.

Tromboprofilaksa je bila preporučena za sve bolesnike u obje terapijske skupine u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka za lenalidomid. Konkomitantni lijekovi poput antiemetika, antivirusnih lijekova i antihistaminika davani su bolesnicima prema odluci liječnika kao profilaksa i/ili simptomatska terapija. Bolesnici su primali iksazomib 4 mg ili placebo na 1., 8. i 15. dan, plus lenalidomid (25 mg) od 1. do 21. dana i deksametazon (40 mg) na 1., 8., 15. te 22. dan 28-dnevnog ciklusa. Bolesnici s oštećenjem bubrega primali su početnu dozu lenalidomida u skladu s njegovim sažetkom opisa svojstava lijeka. Liječenje je nastavljeno do napredovanja bolesti ili do neprihvatljivih toksičnosti.

Početne demografske karakteristike i karakteristike bolesti bile su uravnotežene i usporedive između ispitivanih režima. Medijan dobi iznosio je 66 godina, u rasponu od 38 do 91 godina; 58% bolesnika bilo je starije od 65 godina. Pedeset i sedam posto bolesnika bili su muškarci. Osamdeset i pet posto ispitanika bilo je bijele rase, 9% azijske i 2% crne rase. Devedeset i tri posto bolesnika imalo je ECOG funkcionalni status od 0-1, a 12% imalo je početni ISS stadij III bolesti (N=90). Dvadeset i pet posto bolesnika imalo je klirens kreatinina < 60 ml/min. Dvadeset i tri posto bolesnika imalo je bolest lakih lanaca, a 12% bolesnika imalo je bolest koja se mogla dokazati samo mjerenjem slobodnih lakih lanaca. 19% imalo je citogenetičke abnormalnosti visokog rizika (del[17], t[4;14], t[14;16]) N = 137), 10% del(17) (N = 69), a 34% amplifikaciju Iq (1q21) (N=247). Bolesnici su primili jednu do 3 prethodne terapije (medijan 1) uključujući prethodnu terapiju bortezomibom (69%), karfilzomibom (< 1%), talidomidom (45%), lenalidomidom (12%), melfalanom (81%). 57% bolesnika podvrgnulo se prethodnoj transplantaciji matičnih stanica. 77% bolesnika recidiviralo je nakon prethodnih terapija, a 11% njih bilo je refraktorno na prethodne terapije.

Primarno refraktorna bolest, definirana kao najbolji odgovor stabilne bolesti ili napredovanje bolesti na svim prethodnim terapijama, dokumentirana je u 6% bolesnika.

Primarna mjera ishoda bila je preživljenje bez napredovanja bolesti (engl. *progression free survival*, PFS) u skladu s konsenzusom Međunarodne radne skupine za mijelom iz 2011. godine o uniformnim kriterijima odgovora i prema procjeni nezavisnog povjerenstva za procjenu koje je pregledalo maskirane rezultate središnjeg laboratorija. Odgovor je procjenjivan svaka 4 tjedna do napredovanja bolesti.

Primarna analiza pri medijanu praćenja do 14,7 mjeseci (medijan broja ciklusa 13)

Na primarnoj analizi (medijan praćenja do 14,7 mjeseci, a medijan broja ciklusa 13), PFS rezultati bili su statistički značajno različiti između liječenih skupina. Poboljšanje PFS-a u protokolu s iksazomibom potkrijepljeno je poboljšanjem stope ukupnog odgovora.

Rezultati za preživljenje bez napredovanja bolesti (PFS) i stopu ukupnog odgovora (ORR) u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih iksazomibom ili placebo u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom (populacija bolesnika s namjerom liječenja) (medijan praćenja do 14,7 mjeseci, a medijan broja ciklusa 13)

	iksazomib + lenalidomid i deksametazon (N = 360)	placebo + lenalidomid i deksametazon (N = 362)
Preživljenje bez napredovanja bolesti		
Događaji, n (%)	129 (36)	157 (43)
Medijan (mjeseci)	20,6	14,7
p-vrijednost*	0,012	
Omjer hazarda† (95% CI)	0,74 (0,59; 0,94)	
Stopa ukupnog odgovora‡, n (%) (ORR)	282 (78,3)	259 (71,5)
Kategorija odgovora, n (%)		
Potpuni odgovor (CR)	42 (11,7)	24 (6,6)
Vrlo dobar djelomični odgovor (VGPR)	131 (36,4)	117 (32,3)
Djelomični odgovor (PR)	109 (30,3)	118 (32,6)
Vrijeme do odgovora, mjeseci		
Medijan	1,1	1,9
Trajanje odgovora§, mjeseci		
Medijan	20,5	15,0

*p-vrijednost se temelji na stratificiranom log-rang testu. †Procjena omjera rizika temelji se na Coxovom regresijskom modelu proporcionalnog hazarda. Omjer hazarda manji od 1 ukazuje na prednost terapijskog protokola iksazomibom. ‡ORR = CR+VGPR+PR §Na temelju bolesnika koji su reagirali na terapiju u populaciji kod koje je moguće procijeniti odgovor

Planirana interim analiza pri medijanu praćenja od 23 mjeseca

Ukupno preživljenje (OS)

Planirana interim analiza ukupnog preživljenja pri medijanu praćenja od 23 mjeseca provedena je s 35% smrtnih slučajeva potrebnih za konačnu analizu ukupnog preživljenja u populaciji s namjerom liječenja; zabilježen je 81 smrtni slučaj u skupini koja je primala protokol s iksazomibom i 90 smrtnih slučajeva u

skupini koja je primala terapijski protokol s placebom. Medijan ukupnog preživljenja nije dostignut niti u jednom protokolu.

Preživljenje bez napredovanja bolesti (PFS)

U toj analizi procijenjeni medijan PFS-a iznosio je 20 mjeseci u skupini koja je bila na terapijskom protokolu s iksazomibom te 15,9 mjeseci u skupini na terapijskom protokolu s placebom) (HR=0,82 [95% CI (0,67; 1,0)]) u populaciji s namjerom liječenja, razlika nije statistički značajna.

Naknadno kliničko ispitivanje provedeno u Kini

Hou i sur. (2017.) objavili su rezultate randomiziranog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog ispitivanja faze 3 koje je provedeno u Kini (N=115), sa sličnim dizajnom i uključnim kriterijima. Mnogi uključeni bolesnici imali su uznapredovalu bolest Durie-Salmon stadija III (69%) pri početnoj dijagnozi i povijest liječenja u kojem su primili najmanje 2 prethodne terapije (60%), uz refraktornost na talidomid (63%).

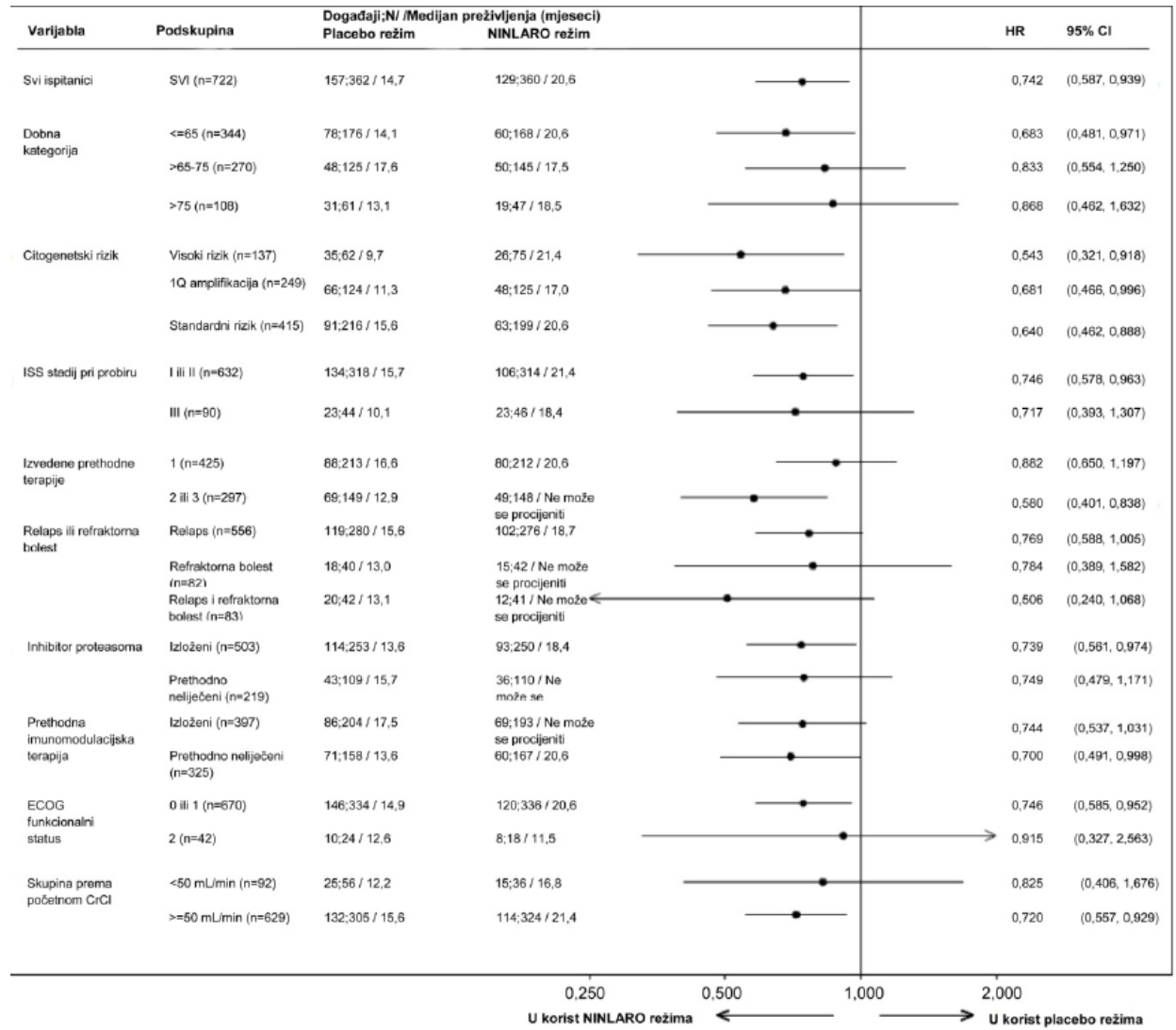
U primarnoj analizi (medijan praćenja od 8 mjeseci i medijan od 6 ciklusa) medijan PFS-a bio je statistički značajno duži u protokolu s iksazomibom (6,7 mjeseci), u usporedbi s 4 mjeseca u protokolu s placebom ($p=0,035$; HR=0,60).

U konačnoj analizi ukupnog preživljenja (OS) pri medijanu praćenja od 19,8 mjeseci, OS se statistički značajno poboljšao u bolesnika liječenih u protokolu s iksazomibom u usporedbi s protokolom placeba ($p=0,0014$; HR=0,42 [95% CI: 0,242; 0,726]).

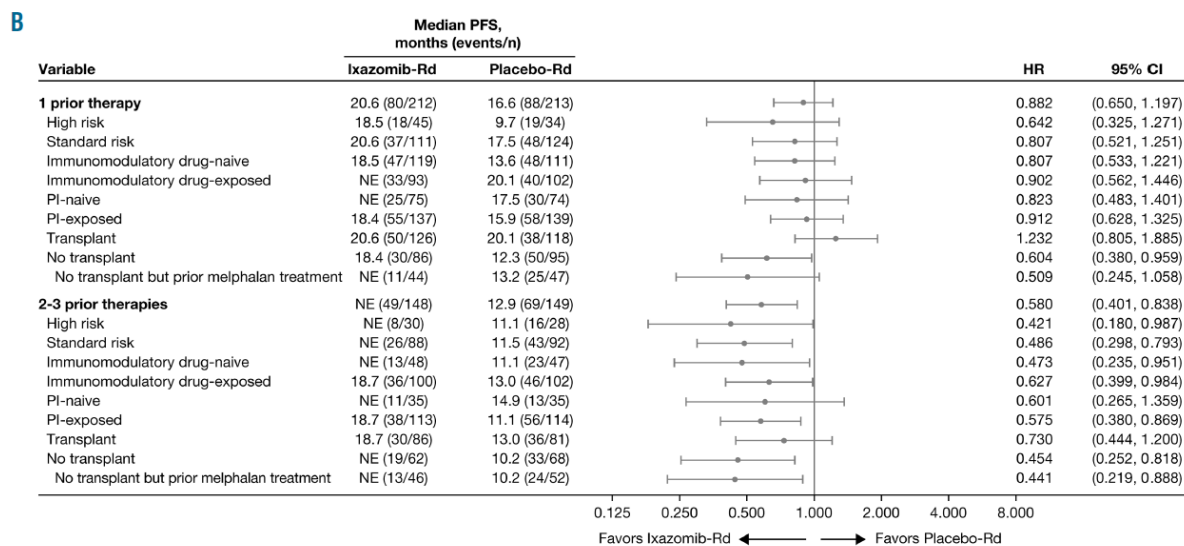
Rezultati liječenja u podskupinama bolesnika glavnog TOURMALINE-MM1 kliničkog ispitivanja, NCT01564537

Avet-Loiseau i sur. (2017.), Gupta i sur. (2017.), Mateos i sur. (2017.) objavili su rezultate liječenja u podskupinama bolesnika glavnog TOURMALINE-MM1 kliničkog ispitivanja, NCT01564537. Sažeti prikaz rezultata nalazi se u nastavku. Statistički značajna razlika bila je vidljiva u dobnoj kategoriji < 65 godina; u bolesnika s visokim citogeneskim rizikom, amplifikacijom 1Q, kao i bolesnika sa standardnim rizikom; bolesnika s ISS stadijem pri probiru I ili II; izvedene prethodne terapije 2 ili 3; prethodno izloženim inhibitorima proteasoma; prethodno neliječenih imunomodulacijskom terapijom; ECOG funkcionalnim statusom 0 ili 1, te skupini prema početnom CrCl >50 ml/min.

Preživljenje bez napredovanja bolesti u podskupinama



Preživljenje bez napredovanja bolesti u skupinama bolesnika s 1 prethodnom terapijom i skupini bolesnika s 2-3 prethodne terapije, te podskupinama (Mateos i sur., 2017.)



Izvor: Mateos et al. Haematologica. 2017 Oct;102(10):1767-1775.

Rezultati Mateosa i sur. (2017.) ukazuju na statistički značajnu razliku u korist skupine bolesnika koji su primili 2-3 prethodne linije liječenja u usporedbi s jednom prethodnom terapijom. Pokazana je i razlika kod podskupine bolesnika koji su primili jednu prethodnu terapiju bez transplantacije, u odnosu na bolesnike s jednom prethodnom terapijom i transplantacijom. Suprotno je viđeno kod bolesnika s 2-3 prethodne terapije. Daljnja ispitivanja su u tijeku.

Kvaliteta života

Prema objavljenim rezultatima Leleua i sur. (2018.) kvaliteta života nije bila značajno različita između skupina bolesnika: prema procjeni ljestvica za ocjenu općeg zdravstvenog stanja (EORTC QLQ-C30 i MY-20) kvaliteta života održana je tijekom terapije i bila je slična u oba protokola liječenja unutar glavnog TOURMALINE-MM1 kliničkog ispitivanja, NCT01564537.

Nuspojave

Objedinjeni podaci o sigurnosti iz glavnog TOURMALINE-MM1 kliničkog ispitivanja, NCT01564537, faze 3 (n=720) i dvostruko slijepog, placebo kontroliranog nastavka ispitivanja u Kini (n=115), najčešće su zabilježene nuspojave ($\geq 20\%$) među 417 bolesnika koji su primali iksazomib i 418 bolesnika koji su primali placebo dijareja (39% : 32%), trombocitopenija (33% : 21%), neutropenija (33% : 30%), konstipacija (30% : 22%), periferna neuropatija (25% : 20%), mučnina (23% : 18%), periferni edem (23% :

17%), povraćanje (20% : 10%) i infekcija gornjeg dišnog trakta (21% : 16%). Ozbiljne nuspojave prijavljene u $\geq 2\%$ bolesnika uključivale su trombocitopeniju (2%) i dijareju (2%).

4.3. Studije u tijeku

Kliničke studije s iksazomibom, faze I-III, koje su u tijeku, nalaze se u nastavku (pdf dokument).



Adobe Acrobat
Document

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 koriste 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 = ----- < 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 = ----- < v

QALY 1 - QALY 2

5.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza

Armoiry i sur. 2018., ukazali su na moguću troškovnu učinkovitost iksazomiba u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom, u usporedbi s lenalidomidom i deksametazonom, u podskupini bolesnika koja je primila 2-3 prethodne terapije, uz cijenu dogovorenu kroz tzv. Commercial access agreement (perspektiva platitelja – zdravstvenog osiguranja, bazirano na rezultatima Tourmaline-MM1 randomiziranog kontroliranog ispitivanja), uz ICER 31691,00 GBP/QALY.

CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)

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

Uz dostavljenu cijenu iksazomib u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom nije troškovno učinkovit u usporedbi s lenalidomidom i deksametazonom, kako u skupini bolesnika s visokim citogenetskim rizikom, tako niti u skupini bolesnika s dvije prethodne linije liječenja, kako slijedi u nastavku.

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

Table 2. Submitted and EGP Estimates, high-risk cytogenetics

Estimates (range/point)	Submitted	EGP Reanalysis Lower Bound	EGP Reanalysis Upper Bound
ΔE (LY)	1.810	1.451	0.376
Progression-free	0.327	0.327	0.327
Post-progression	1.483	1.124	0.049
ΔE (QALY)	1.183	0.949	0.243
Progression-free	0.25	0.25	0.25
Post-progression	0.934	0.70	-0.006
ΔC (\$)	\$228,920	\$226,509	\$222,955
ICER estimate (\$/QALY)	\$193,478	\$238,718	\$918,518

Table 3. Submitted and EGP Estimates, 2 prior lines of therapy

Estimates (range/point)	Submitted	EGP Reanalysis Lower Bound	EGP Reanalysis Upper Bound
ΔE (LY)	1.377	1.451	0.376
Progression-free	0.796	0.794	0.794
Post-progression	0.582	0.312	-0.529
ΔE (QALY)	0.927	0.749	0.197
Progression-free	0.588	0.586	0.586
Post-progression	0.339	0.163	-0.389
ΔC (\$)	\$350,680	\$348,272	\$345,495
ICER estimate (\$/QALY)	\$378,299	\$464,746	\$1,751,236

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

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, 2018.

Iksazomib u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom preporuča se za liječenje multiplog mijeloma u odraslih unutar Fonda za onkološke lijekove samo ako su prethodno dobili 2 ili 3 linije liječenja, te su usvojeni uvjeti dogovoreni unutar tzv. Commercial access agreement.

Kanada, pCODR ERC, 2017.

Uzimajući u obzir rezultate kliničke i troškovne učinkovitosti, iksazomib u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom ne preporuča se za primjena kod odraslih bolesnika koji su imali prethodno barem dvije linije liječenje, ili kod bolesnika koji su dobili jednu liniju liječenja i imali visoki citogenetski rizik.

8. Zaključak i preporuke

Prema ESMO kliničkim smjernicama (2017.) iksazomib, prvi oralni inhibitor proteasoma, u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom, EMA je odobrila 2016. godine u bolesnika koji su primili barem jednu prethodnu liniju terapije [II, A].

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology kliničke smjernice (V4.2018.) navode kombinaciju iksazomib/lenalidomid/deksametazon [kategorija dokaza 1 (visoke razine)] kao poželjno liječenje za prethodno liječeni multipli mijelom.

Klinička učinkovitost i sigurnost

Glavno **TOURMALINE-MM1 kliničko ispitivanje (NCT01564537)** djelotvornosti i sigurnosti iksazomiba u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom, u usporedbi s placebom, lenalidomidom i deksametazonom, predstavlja međunarodno randomizirano dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, multicentrično ispitivanje faze 3 u bolesnika s recidivirajućim i/ili refraktornim multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju i još je **u tijeku**.

Primarna analiza pri medijanu praćenja do 14,7 mjeseci (medijan broja ciklusa 13) za ishode: Preživljenje bez napredovanja bolesti - PFS i Stopa ukupnog odgovora - ORR

Na primarnoj analizi (medijan praćenja do 14,7 mjeseci, a medijan broja ciklusa 13), rezultati primarnog ishoda, PFS, bili su statistički značajno različiti između liječenih skupina ($p=0,012$; HR 0,74; 95%CI 0.59-0,94), u korist iksazomiba u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom. Poboljšanje PFS-a u protokolu s iksazomibom potkrijepljeno je poboljšanjem stope ukupnog odgovora (78.3% : 71.5%).

Planirana interim analiza pri medijanu praćenja od 23 mjeseca za ishode: Ukupno preživljenje - OS i Preživljenje bez napredovanja bolesti - PFS

Ukupno preživljenje (OS)

Planirana interim analiza ukupnog preživljenja pri medijanu praćenja od 23 mjeseca provedena je s 35% smrtnih slučajeva potrebnih za konačnu analizu ukupnog preživljenja u populaciji s namjerom liječenja; zabilježen je 81 smrtni slučaj u skupini koja je primala protokol s iksazomibom i 90 smrtnih slučajeva u skupini koja je primala terapijski protokol s placebom. Medijan ukupnog preživljenja nije dostignut niti u jednom protokolu.

Preživljenje bez napredovanja bolesti (PFS)

U navedenoj analizi nije bilo statistički značajne razlike između skupina bolesnika: procijenjeni medijan PFS-a iznosio je 20 mjeseci u skupini koja je bila na terapijskom protokolu s iksazomibom te 15,9 mjeseci u skupini na terapijskom protokolu s placebom) (HR=0,82; 95% CI 0,67-1,0) u populaciji s namjerom liječenja.

Naknadno kliničko ispitivanje provedeno u Kini

Rezultati randomiziranog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog ispitivanja faze 3 koje je provedeno u Kini ($n=115$), sa sličnim dizajnom i ključnim kriterijima, u primarnoj analizi (medijan praćenja od 8 mjeseci i medijan od 6 ciklusa) medijan PFS-a bio je statistički značajno duži u protokolu s iksazomibom (6,7 mjeseci), u usporedbi s 4 mjeseca u protokolu s placebom ($p=0,035$; HR=0,60).

U konačnoj analizi ukupnog preživljenja (OS) pri medijanu praćenja od 19,8 mjeseci, OS se statistički značajno poboljšao u bolesnika liječenih u protokolu s iksazomibom u usporedbi s protokolom placeba ($p=0,0014$; HR=0,42; 95% CI 0,242-0,726).

Rezultati liječenja u podskupinama bolesnika glavnog TOURMALINE-MM1 kliničkog ispitivanja, NCT01564537

Statistički značajna razlika bila je vidljiva u dobnoj kategoriji < 65 godina; u bolesnika s visokim citogeneskim rizikom, amplifikacijom 1Q, kao i bolesnika sa standardnim rizikom; bolesnika s ISS stadijem pri probiru I ili II; izvedene prethodne terapije 2 ili 3 linije liječenja; prethodno izloženim inhibitorima proteasoma; prethodno neliječenih imunomodulacijskom terapijom; ECOG funkcionalnim statusom 0 ili 1, te skupini prema početnom CrCl >50 ml/min.

Kvaliteta života

Prema objavljenim rezultatima kvaliteta života prema procjeni ljestvica za ocjenu općeg zdravstvenog stanja (EORTC QLQ-C30 i MY-20) održana je tijekom terapije i bila je slična u oba protokola liječenja unutar glavnog TOURMALINE-MM1 kliničkog ispitivanja, NCT01564537, dakle bez statistički značajne razlike između skupina.

Nuspojave

Objedinjeni podaci o sigurnosti iz TOURMALINE-MM1 kliničkog ispitivanja (n=720) i dvostruko slijepog, placebo kontroliranog nastavka ispitivanja provedenog u Kini (n=115) pokazuju da su najčešće zabilježene nuspojave ($\geq 20\%$) među 417 bolesnika koji su primali iksazomib i 418 bolesnika koji su primali placebo bile dijareja (39% : 32%), trombocitopenija (33% : 21%), neutropenija (33% : 30%), konstipacija (30% : 22%), periferna neuropatija (25% : 20%), mučnina (23% : 18%), periferni edem (23% : 17%), povraćanje (20% : 10%) i infekcija gornjeg dišnog trakta (21% : 16%). Ozbiljne nuspojave prijavljene u $\geq 2\%$ bolesnika uključivale su trombocitopeniju (2%) i dijareju (2%).

Rezultati sustavnih pregleda i mrežne meta-analize pokazali su da je od trostrukih kombinacija, kombinacija daratumumaba, lenalidomida i dexametazona (DRd) bila 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 i HR= 0.58; 05%CI 0.41-0.81).

Troškovna učinkovitost

Rezultati objavljenih studija proturječni su, naime neke studije ukazuju na moguću troškovnu učinkovitost iksazomiba u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom u podskupini bolesnika prethodno liječenih s 2 ili 3 linije liječenja, dok druge nisu dokazale njihovu troškovnu učinkovitost u podskupini bolesnika koji su imali prethodno barem dvije linije liječenje, ili kod bolesnika koji su dobili jednu liniju liječenja i imali visoki citogenetski rizik.

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.

Iksazomib (Ninlaro) dobio je od Europske agencije za lijekove (EMA) „uvjetno odobrenje“ za stavljanje lijeka u promet koje je na snazi u Europskoj uniji od 21. studenoga 2016., što znači da se očekuju dodatni podatci o lijeku.

Za konačnu trajnu odluku za stavljanjem lijeka iksazomiba – Ninlaro na Osnovnu listu lijekova i Popis posebno skupih lijekova potrebno je pričekati završne rezultate primarnog kliničkog ispitivanja TOURMALINE-MM1 - NCT01564537, kao i rezultate ostalih zatraženih kliničkih ispitivanja sa strane EMA-e.

Ukoliko je moguće donošenje uvjetne privremene odluke za stavljanjem lijeka iksazomiba – Ninlaro na Osnovnu listu lijekova i Popis posebno skupih lijekova, potrebno je obratiti pozornost na statistički značajne razlike u određenim podskupinama bolesnika vezano uz ishod PFS. Peroralna primjena lijeka predstavlja prednost prema ostalim odobrenim kombinacijama lijekova koje se primijenjuju parenteralnim putem.

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 Ninlaro. 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. DRUGDEX Evaluations. Ixazomib. IBM Micromedex, October 2018.

13. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1621-34.
14. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Supplementary Appendix - Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374(17).
15. Hou J, Jin J, Xu Y, Wu D, Ke X, Zhou D, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: China Continuation study. *J Hematol Oncol*. 2017 Jul 6;10(1):137.
16. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng WJ, Masszi T, Viterbo L, Pour L, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood*. 2017 Dec 14;130(24):2610-2618.
17. Gupta N, Yang H, Hanley MJ, Zhang S, Liu R, Kumar S, et al. Dose and Schedule Selection of the Oral Proteasome Inhibitor Ixazomib in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Clinical and Model-Based Analyses. *Target Oncol*. 2017 Oct;12(5):643-654.
18. Mateos MV, Masszi T, Grzasko N, Hansson M, Sandhu I, Pour L, et al. Impact of prior therapy on the efficacy and safety of oral ixazomib-lenalidomide-dexamethasone vs. placebo-lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in TOURMALINE-MM1. *Haematologica*. 2017 Oct;102(10):1767-1775.
19. Leleu X, Masszi T, Bahlis NJ, Viterbo L, Baker B, Gimsing P, et al. Patient-reported health-related quality of life from the phase III TOURMALINE-MM1 study of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone versus placebo-lenalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2018 May 4. [Epub ahead of print]
20. pan-Canadian Oncology Drug Review. Ixazomib (Ninlaro) for Multiple Myeloma. Final Economic Guidance Report. 2017.
21. NICE. Ixazomib with lenalidomide and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma (TA505). Technology appraisal guidance. February 2018.
22. pan-Canadian Oncology Drug Review. Ixazomib (Ninlaro) for Multiple Myeloma. Final Clinical Guidance Report. 2017.
23. pan-Canadian Oncology Drug Review. Ixazomib (Ninlaro). Final Recommendation. 2017.

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

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

Italic – 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.*)

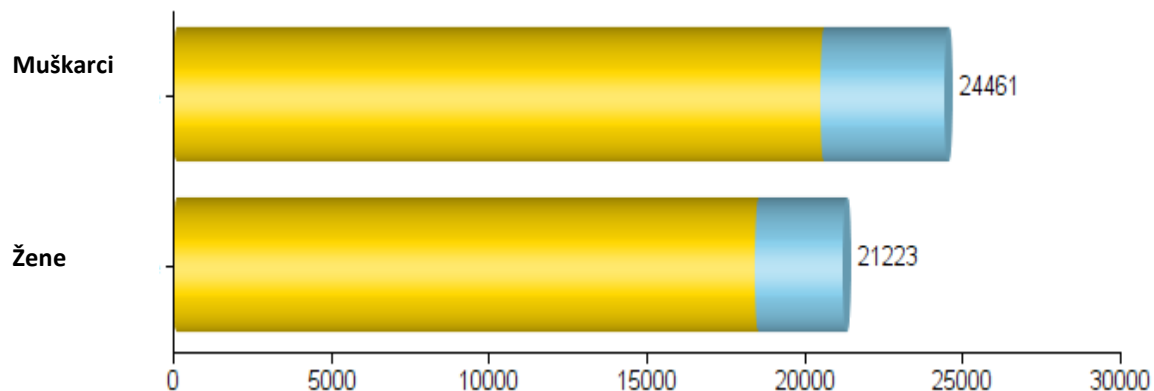
POPULACIJA	*Kvaliteta	Broj	Gruba stopa	Dobno standardizirana stopa	Kumulativni rizik (0-74), %
Albanija	G3	10	0.3	0.3	0.03
Austrija	A2	331	3.9	1.5	0.16
Bjelorusija	A2	216	2.3	1.3	0.18
Belgija	A2	484	4.5	1.6	0.17
Bosna i Hercegovina	D5	30	0.8	0.5	0.06
Bugarska	A2	108	1.5	0.7	0.09
Hrvatska	A2	140	3.2	1.3	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

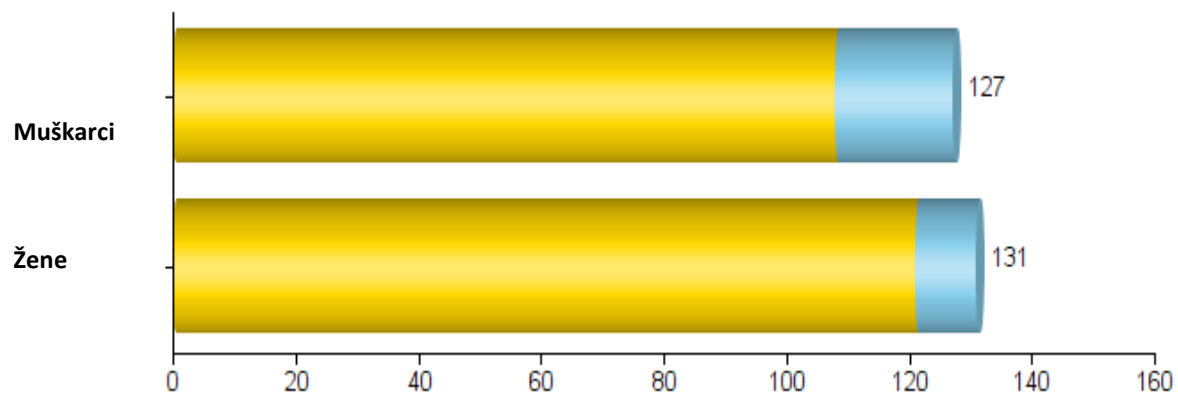
Incidencija - predikcija za Europsku Uniju, GLOBOCAN 2012 baze podataka za oba spola u 2025. godini (23.07.2018.)

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

Multipli mijelom, Hrvatska, GLOBOCAN 2012 (IARC)				
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.)