



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Iksazomib u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym



Ixazomib in patients with relapsed/refractory multiple myeloma

Krzysztof Giannopoulos^{1,2,*}, Wiesław Wiktor Jędrzejczak³,
Krzysztof Jamroziak⁴, Dominik Dytfeld⁵, Tadeusz Robak⁶,
Andrzej Hellmann⁷

¹ Oddział Hematologiczny Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej, Lublin, Polska

² Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

³ Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych WUM, Warszawa, Polska

⁴ Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa, Polska

⁵ Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, UM w Poznaniu, Poznań, Polska

⁶ Klinika Hematologii UM w Łodzi, Łódź, Polska

⁷ Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 18.07.2017

Zaakceptowano: 04.08.2017

Dostępne online: 23.07.2017

Słowa kluczowe:

- iksazomib
- szpiczak plazmocytowy
- leczenie

Keywords:

- Ixazomib
- Multiple Myeloma
- Treatment

ABSTRACT

Ixazomib is a new agent registered in combination with lenalidomide and dexamethasone for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy. The drug is the first oral proteasome inhibitor. Registration data show improvement in progression-free survival time (20.6 vs 14.7 months, $p = 0.01$) but recent analysis in Asian population also in overall survival (25.8 vs 15.8 months, HR = 0.419, $p = 0.001$) what placed with lack of ixazomib incremental toxicity may implicate clinical importance of the treatment in relapsed or refractory multiple myeloma. Oral dosing of the triplet regimen may decrease the number and duration of hospitalizations that allows for better social functioning and occupational performance, and thus impacts daily disease perception.

© 2017 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 4a, 20-950 Lublin, Polska. Tel.: +48 81 448 66 32, +48 81 454 12 22; fax: +48 81 448 66 34.

Adres email: giannop@wp.pl (K. Giannopoulos).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2017.07.002>

0001-5814/© 2017 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Leczenie szpiczaka plazmocytoowego wymaga specjalistycznej wiedzy i doświadczenia, a sama choroba ma charakter przewlekły i nawrotowy i pozostaje w dalszym ciągu nieuleczalna. W ostatnim okresie zaprezentowano wyniki badań szeregu nowych leków, przeprowadzonych w różnych populacjach chorych oraz w różnych skojarzeniach lekowych. Informacje te powinny podlegać usystematyzowaniu oraz krytycznej ocenie pozwalającej uwzględnić najważniejsze dane w późniejszej praktyce klinicznej. Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie uzgodnień w zakresie stosowania icksazomibu u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytoowym.

Iksazomib jest pierwszym doustnym inhibitorem proteasomu zarejestrowanym w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego. Lek wiąże się preferencyjnie i odwracalnie z podjednostką beta 5 o aktywności chymotrypsynopodobnej proteasomu 20S. Badanie *in vitro* wykazało, że icksazomib indukuje apoptozę szeregu komórek nowotworowych, wykazało także właściwości cytotoksyczne icksazomibu w stosunku do komórek szpiczakowych u pacjentów, u których doszło do nawrotu po uprzednim zastosowaniu leków o różnych mechanizmach działania podawanych w skojarzeniach, w tym po zastosowaniu leczenia bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem [1].

Należy zwrócić uwagę, że mechanizm działania i farmakodynamika icksazomibu różnią się od bortezomibu. Bortezomib wiąże się zarówno z podjednostką beta 5, jak i beta 1 proteasomu 20S, podczas gdy icksazomib hamuje preferencyjnie podjednostkę beta 5. Bortezomib ulega powolnej dysocjacji od kompleksu receptor-ligand, podczas gdy w przypadku icksazomibu reakcja ta przebiega szybko (Tab. 1) [2, 3].

W dniu 21 listopada 2016 icksazomib został zarejestrowany w ramach procedury centralnej we wszystkich krajach Unii Europejskiej, w tym również w Polsce.

Lek w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym, u których stoso-

wano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia. Zalecana dawka początkowa icksazomibu wynosi 4 mg doustnie i jest podawana raz w tygodniu w dniach 1., 8. i 15. 28-dniowego cyklu leczenia. Leczenie należy kontynuować do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanej toksyczności.

Badania kliniczne

Wstępne dane kliniczne

W badaniach fazy 1 wykazano skuteczność leczenia icksazomibem chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem przy podaniu doustnym zarówno 2 x w tygodniu (badanie C16003) [4], jak i 1 raz w tygodniu (badanie C16004) [5]. Odsetek chorych, którzy odnieśli korzyść kliniczną (co najmniej stabilizacja choroby), wyniósł w obu badaniach odpowiednio 75% oraz 48%. W badaniu fazy 1/2 C16005 z podaniem 1 raz w tygodniu icksazomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (IRd) u chorych z wcześniej nieleczonym szpiczakiem osiągnięto bardzo szybko odpowiedź na leczenie (85% chorych po pierwszych 3 cyklach, 90% chorych po 6 cyklach), przy czym dodatkowo w miarę upływu czasu trwania terapii obserwowano pogłębienie stopnia odpowiedzi na leczenie [6]. Do najczęstszych działań niepożądanych w stopniu III związanych z leczeniem należały: zmęczenie (12%), hipokaliemia (8%), leukopenia (6%) i hipofosfatemia (6%). Wyniki tego badania znalazły potwierdzenie w innym badaniu fazy 1/2 (C16008) oceniającym podanie icksazomibu 2 razy w tygodniu w układzie IRd, w którym wykazano dla mediany okresu obserwacji 10,9 miesiąca odsetek odpowiedzi wynoszący 92–94%. Na podstawie wyników wczesnych badań klinicznych do dalszych badań wybrano dawkę 4 mg.

Badanie kliniczne III fazy – skuteczność i profil toksyczności

W randomizowanym badaniu III fazy TOURMALINE-MM1 u 722 chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytoowym stwierdzono wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (PFS; *progression free survival*) do 20,6 miesiąca wobec 14,7 miesiąca w grupie kontrolnej ($p=0,01$) co wyrażało się zmniejszeniem ryzyka zgonu lub progresji o 26% (HR = 0,74, 95%CI 0,59-0,94; $p=0,01$) [7]. Szczególną poprawę zaobserwowano u chorych z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego (del(17p); t(4:14), t(14:16)), mediana PFS w grupie z icksazomibem wyniosła 21,4 miesiąca wobec 9,7 miesiąca w grupie otrzymującej lenalidomid z deksametazonem, przy jednoczesnej redukcji ryzyka progresji lub zgonu o 46% (HR = 0,54, 95%CI 0,32-0,92; $p=0,002$). Odsetek odpowiedzi na leczenie dla mediany okresu obserwacji 14,7 miesiąca wyniósł w obu grupach odpowiednio 78% oraz 72%. Do uzyskania odpowiedzi na leczenie skojarzone icksazomibem dochodziło szybko, mediana czasu wyniosła 1,1 miesiąca wobec 1,9 miesiąca w grupie kontrolnej ($p=0,009$). Z uwagi na krótki czas obserwacji w pracy nie oceniono całkowitego przeżycia chorych. Nie stwierdzono dodatkowej toksyczności związanej z dodaniem icksazomibu do schematu Rd, zarówno

Tabela 1 – Farmakokinetyka i farmakodynamika bortezomibu oraz icksazomibu [3]
Table 1 – Pharmacokinetics and pharmacodynamics of bortezomib and ixazomib [3]

Parametr	bortezomib	icksazomib
Hamowanie podjednostek proteasomu 20S	β5, β1	β5
Dysocjacja od podjednostki β5 – czas półtrwania (min)	110	18
Kinetyka wiązania do proteasomu 20S	powoli odwracalne	odwracalne
C _{max} (ng/ml)	548	10500
AUC 0–24 h (h*ng/mL)	4422	9660
V _d (L/kg)	4,3	20,2
AUE 0–24 h (%L*h)	1170	718
Droga podania	i.v. / s.c.	p.o.

C_{max} – stężenie maksymalne, AUC – pole pod krzywą stężenie vs czas, V_d – objętość dystrybucji, AUE – pole pod krzywą efekt vs czas

w odniesieniu do wszystkich działań niepożądanych, jak i ciężkich działań niepożądanych. U 17% chorych leczonych IRd i 14% Rd wystąpiły działania niepożądane skutkujące przerwaniem terapii. Najczęstsze niehematologiczne działania niepożądane obserwowane w grupie chorych leczonych icksazomibem dotyczyły przewodu pokarmowego (biegunka 45% oraz wymioty 23% w porównaniu z grupą kontrolą odpowiednio: 39 i 12%) oraz skóry (wysypka 36% vs 23%). Jednak nie były to powikłania ciężkie i występowały tylko zwykle w pierwszych 3 miesiący terapii. Należy podkreślić brak wpływu dołączenia icksazomibu na rozwój ciężkiej polineuropatii (w stopniu III lub wyższym – 2% w obu ramionach). Jakość życia opisywana kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 oraz -MY20 po dodaniu icksazomibu do kombinacji lekowej nie uległa pogorszeniu (badanie było podwójnie maskowane, chorzy nie mogli uzyskiwać dodatkowej poprawy jakości życia z samej wiedzy o fakcie otrzymania nowego leku).

Badanie rejestracyjne uzupełniające (C16010 China Continuation Study)

Badanie C16010 China Continuation Study stanowiło uzupełnienie dossier rejestracyjnego icksazomibu wymaganego przez władze europejskie (EMA). W porównaniu z głównym badaniem rejestracyjnym fazy 3 TOURMALINE-MM1 dotyczyło ono populacji dalekowschodniej ($n = 115$) i obejmowało chorych w bardziej zaawansowanych i gorszych prognostycznie stadiach szpiczaka plazmocytoowego (więcej chorych z opornym szpiczakiem, w tym na talidomid, więcej chorych w stadium ISS3, po od 2 do 3 linii wcześniejszego leczenia oraz z wcześniejszą ekspozycją na lek immunomodulujący). W badaniu stwierdzono poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS 6,7 vs 4,0 mies., HR = 0,598 [0,367–0,972], $p = 0,035$), a w dłuższym okresie obserwacji znaczną i znamioną poprawę w zakresie przeżycia całkowitego (25,8 vs 15,8 mies., HR = 0,419 [0,242–0,726], $p = 0,001$) [8]. Jednocześnie odsetek przerwania terapii z powodu działań niepożądanych był niski i wynosił 11% w porównaniu do 14% w grupie kontrolnej (Rd).

Należy zwrócić uwagę, że skojarzenie icksazomib plus lenalidomid plus deksametazon to obecnie jedyna – oprócz terapii karfilzomibem w układzie Kd – udokumentowana kombinacja lekowa oparta na tzw. nowych lekach, dla której stwierdzono poprawę całkowitego przeżycia w leczeniu nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego.

Aktualne zalecenia kliniczne

Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej na rok 2016 i 2017 wymieniają icksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego u chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 linię leczenia, wskazując przy tym na wartość leczenia długoterminowego, tj. do utraty odpowiedzi lub nietolerancji leczenia [9]. Zalecenia amerykańskie NCCN wymieniają skojarzenie icksazomibu z lenalidomidem i deksametazonem jako jedną z opcji terapeutycznych przypisując jednocześnie temu schematowi kategorię 1 referencyjności danych [10].

Omówienie

Szpiczak plazmocytowy pozostaje chorobą nieuleczalną o złym rokowaniu. Wysoka niestabilność biologiczna komórek szpiczakowych implikuje szybki dryf genetyczny i pojawienie się nowych klonów. Ekspozycja na leki często prowadzi do ewolucji klonalnej z deplecją klonu lekowrażliwego i ekspansją klonu (klonów) opornego, co w efekcie skutkuje nawrotem szpiczaka.

Powyższy mechanizm powoduje, że podstawową zasadą w leczeniu nawrotowego szpiczaka pozostaje jak najwcześniejsze zastosowanie skojarzeń leków o różnych mechanizmach działania, a więc o największej skuteczności wobec wielu różnych klonów szpiczaka. Przyjęcie tej zasady w oparciu o leki nowej generacji przy równoczesnym rozwoju technik transplantacji komórek macierzystych prowadziło do poprawy przeżycia u chorych na szpiczaka. Z bazy danych SEER wynika, że odsetek 5-letnich przeżyć zwiększył się z 27% w latach 70. ubiegłego stulecia do 50% obecnie, przy jednocześnie największej poprawie w ciągu ostatnich 15 lat [11]. Z drugiej strony należy jednak pamiętać, że nadal 50% chorych na szpiczaka nie przeżywa 5 lat, a w Polsce na 1504 nowe przypadki zachorowania na szpiczaka w 2013 roku przypadały 1164 zgony [12]. W dużym stopniu wpływ na to ma nie tylko późna diagnostyka, ale również ograniczona dostępność do nowych terapii.

W tym kontekście należy zwrócić uwagę, że leczenie skojarzone icksazomibem w układzie z lenalidomidem oraz deksametazonem jako jedyne, oprócz skojarzenia karfilzomibu z deksametazonem, cechuje się udowodnionym wpływem na poprawę przeżycia w nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczaku [8, 13]. W badaniu z icksazomibem stwierdzono wydłużenie o 10 miesięcy mediany całkowitego przeżycia (25,8 vs 15,8 miesiąca, HR = 0,419, $p = 0,001$) przy jednoczesnej podobnej tolerancji leczenia w obu grupach [8]. Oczekiwana jest również ocena całkowitego przeżycia w badaniu TOURMALINE-MM1 [7]. Wykazanie poprawy przeżycia ma o tyle istotne znaczenie, że wcześniejsze doniesienia dla wielu leków wskazywały na poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji. Stanowiło to pole do dyskusji, na ile utrzymująca się ekspozycja na lek prowadzi do promocji silnie agresywnego klonu, co może skutkować mniej efektywnym leczeniem po progresji, a w konsekwencji brakiem pozytywnego wpływu na przeżycie [14]. W analizie zbiorczej wykazano jednak, że długotrwałe leczenie podtrzymujące w porównaniu do samej indukcyjnej/konsolidacyjnej skutkuje nie tylko poprawą PFS1 (czas od randomizacji do pierwszej progresji lub zgonu), ale również PFS2 (czas od randomizacji do drugiej progresji lub zgonu) oraz poprawą o ok. 10% odsetka 4-letnich przeżyć. Przy takich wnioskach istotne znaczenie ma jednak kwestia możliwości realnego utrzymania chorych w kontynuowanej terapii. W warunkach badania klinicznego może stanowić to mniejszy problem, w przytoczonej analizie odnotowano jedynie 12% przerwania terapii z powodu działań niepożądanych w fazie podtrzymania [14]. W praktyce klinicznej jednak wiele czynników może wpływać na większy odsetek przerwania terapii niezwiązanych z progresją choroby, takich chociażby jak późniejsza diagnostyka i mniej skuteczne

leczenie działań niepożądanych lub gorszy stan ogólny chorych w zestawieniu z niewygodnym dawkowaniem i koniecznością regularnych dojazdów, również w przypadku daleko położonych ośrodków. Duży wpływ na czas utrzymania w terapii ma też wybór leku, który cechować się może różnym profilem toksyczności. Odsetek chorych kontynuujących leczenie podtrzymujące bortezomibem w badaniu HOVON-65/GMMG-HD4 wynosił po 2 latach 47%, podczas gdy w praktyce klinicznej w Wielkiej Brytanii i we Włoszech czas leczenia wynosił odpowiednio 5,9 oraz 6,6 miesiąca [15–17]. Z rejestrów amerykańskich przedstawiających realną praktykę kliniczną w USA wynika, że o ile czas leczenia w drugiej linii lenalidomidem wynosił ok. 10 miesięcy, to już czas utrzymania w terapii na schemacie z bortezomibem, a zwłaszcza z karfilzomibem był znacznie krótszy i wynosił odpowiednio 6,6 miesiąca oraz 4,6 miesiąca ($p < 0,01$) [18]. Co więcej, dużo dłuższe czasy do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia (dla chorych leczonych schematem z lenalidomidem – 20,1 miesiąca, z bortezomibem – 11,9 miesiąca i z karfilzomibem – 5,7 miesiąca) sugerują, że przyczyną przerwania leczenia mógł być również profil toksyczności, a nie wystąpienie progresji. Biorąc pod uwagę, że czas trwania terapii karfilzomibem w badaniu ASPIRE [19] wynosił 20 miesięcy, a w badaniu ENDEAVOR [20] ponad 9 miesięcy, dane te bardzo dobrze obrazują, jak różny może być czas trwania faktycznej terapii w praktyce klinicznej oraz w rygorze badania klinicznego. W tym kontekście należy zwrócić uwagę na brak dodatkowej toksyczności po dodaniu iksazomibu do skojarzenia lenalidomidu z deksametazonem w badaniu rejestracyjnym TOURMALINE-MM1 [21]. Podobnie możliwość podania iksazomibu w formie doustnej może zmniejszyć ryzyko przerwania terapii w praktyce klinicznej z powodów niezwiązanych z progresją choroby lub toksycznością leczenia.

Bortezomib i iksazomib charakteryzują się innym profilem powinowactwa do poszczególnych podjednostek proteasomu 20S oraz różnicami w kinetyce i stabilności wiązania ligandu z receptorem (Tab. I). Powyższe różnice mogą tłumaczyć zarówno uzyskiwanie odpowiedzi na leczenie iksazomibem u chorych z wcześniejszą opornością na bortezomib [2], jak również rzadsze występowanie polineuropatii obwodowej u chorych leczonych iksazomibem (27%) w porównaniu do bortezomibu, zarówno stosowanego dożylnie (58%), jak i podskórnym (38%) [7, 21]. Ponadto, w przypadku bortezomibu sugeruje się występowanie polineuropatii obwodowej indukowanej chemioterapią związaną z dysfunkcją mitochondriów i stresem oksydacyjnym (blokowaną podaniem acetylo-L-karnityny) [22].

Szczególnie trudną w leczeniu populacją są chorzy z obecnością zmian cytogenetycznych o dużym ryzyku progresji ($\text{del}(17p)$; $t(4:14)$, $t(14:16)$). Odsetek chorych z obecnością tych mutacji w badaniu TOURMALINE-MM1 wynosił ok. 20% i był podobny jak w innych badaniach w zbliżonej populacji [7]. W grupie leczonej lenalidomidem z deksametazonem mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 9,7 miesiąca, podczas gdy w grupie o standardowym ryzyku 15,6 miesiąca [7]. Dodanie iksazomibu do terapii znosiło niekorzystne rokowanie u tych chorych. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 21,4 miesiąca w grupie chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym

i 20,6 miesiąca w grupie chorych ze standardowym ryzykiem.

Iksazomib jest również badany w innych skojarzeniach lekowych w tej populacji. Ludwig i wsp. [23] przedstawiają wyniki zastosowania iksazomibu w skojarzeniu z deksametazonem oraz talidomidem w miejsce lenalidomidu. Zmniejszone dawki talidomidu (100 mg *pro die*, maksymalnie 8 cykli) pozwalają na uzyskanie dobrej tolerancji leczenia schematem ITd. Polineuropatię zaobserwowano jedynie u 16% chorych (u żadnego chorego w stopniu III i wyższym). Jednocześnie pierwsze dane nt. skuteczności takiej terapii (ORR po 4 cyklach 48,6%) przedstawiają się analogicznie jak dla skojarzenia iksazomibu z lenalidomidem i deksametazonem (ORR po 4 cyklach 48,9%) [7]. Dalsza obserwacja będzie potrzebna do oceny długookresowego profilu tolerancji takiego leczenia. W przypadku skojarzenia iksazomibu z deksametazonem i cyklofosfamidem w miejsce lenalidomidu odpowiedź obiektywną na leczenie dla mediany 12 cykli zaobserwowano u 48% chorych, natomiast czas wolny od progresji wyniósł 14,2 miesiąca [24].

Iksazomib jest przedmiotem badań fazy 3 również u chorych z nowodiagnozowanym szpiczakiem (TOURMALINE-MM2), w leczeniu podtrzymującym po przeszczepieniu autologicznym (TOURMALINE-MM3), w leczeniu podtrzymującym u chorych nie kwalifikujących się do przeszczepienia (TOURMALINE-MM4) oraz w amyloidozie układowej łańcuchów lekkich (TOURMALINE-AL1). Wyniki tych oraz wielu badań fazy 2 pozwolą ocenić wartość terapeutyczną leku w innych wskazaniach i skojarzeniach lekowych.

Podsumowując, iksazomib to kolejny nowy lek w armamentarium leczenia szpiczaka plazmocytozy. Wysoka skuteczność iksazomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (poprawa nie tylko czasu wolnego od progresji, ale też poprawa całkowitego przeżycia) wskazuje na wartość takiego leczenia u wszystkich chorych ze szpiczakiem plazmocytozy po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii wcześniejszego leczenia. Brak inkrementalnej toksyczności związanej z dodaniem iksazomibu, a także możliwość doustnego przyjmowania całego schematu terapeutycznego zmniejsza częstotliwość i czas hospitalizacji oraz pozwala choremu lepiej funkcjonować w życiu codziennym.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ninlaro (<http://www.ema.europa.eu>) (dostęp: 03/2017).
- [2] Muz B, Ghazarian RN, Ou M, Luderer MJ, Kusdono HD, Azab AK. Spotlight on ixazomib: potential in the treatment of multiple myeloma. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:217–226. <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S93602>.
- [3] Offidani M, Corvatta L, Caraffa P, Gentili S, Maracci L, Leoni P. An evidence-based review of ixazomib citrate and its potential in the treatment of newly diagnosed multiple myeloma. *Onco Targets Ther* 2014;7:1793–1800. <http://dx.doi.org/10.2147/OTT.S49187>.
- [4] Richardson PG, Baz R, Wang M, Jakubowiak AJ, Laubach JP, Harvey RD, et al. Phase 1 study of twice-weekly ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Blood* 2014;124:1038–1046. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-01-548826>.
- [5] Kumar SK, Bensinger WI, Zimmermann TM, Reeder CB, Berenson JR, Berg D, et al. Phase 1 study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2014;124:1047–1055. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-01-548941>.
- [6] Kumar S, Berdeja, Niesvizky R, Lonial S, Laubach JP, Hamadani M, et al. Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2014;15:1503–1512. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71125-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71125-8).
- [7] 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;374:1621–1634. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1516282>.
- [8] 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;10:137.
- [9] Dmoszyńska A, Walter-Croneck A, Pieńkowska-Grela B, Ušnarska-Zubkiewicz L, Walewski J, Charliński G, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskrazji plazmocytozy na rok 2016. *Acta Haematol Pol* 2016;47:39–85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2016.04.010>.
- [10] NCCN, Multiple Myeloma Guidelines, v. 3.2017 (dostęp: 03/2017).
- [11] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF i wsp. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.
- [12] Didkowska J, Wojciechowska U. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa, 2015, ISSN 0867-8251.
- [13] Dimopoulos i wsp., IMW, New Delhi, 2017. Dane nie publikowane (Late-breaking news). <https://www.amgen.com/media/news-releases/2017/02/phase-3-headtohead-trial-showed-kyprolis-carfilzomib-significantly-improved-overall-survival-compared-to-velcade-bortezomib-in-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma-patients/> (dostęp 06/06/2017).
- [14] Palumbo A, Gay F, Cavallo F, Di Raimondo F, Larocca A, Hardan I, et al. Continuous Therapy Versus Fixed Duration of Therapy in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2015;33:3459–3466. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.60.2466>.
- [15] Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012;30(24):2946–2955. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.39.6820>. Appendix Table A1, <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2011.39.6820>.
- [16] Gonzalez-McQuire S, Yong K, Flinois A, Gazzola C, Schoen P, Campioni M, et al. Retrospective Chart Review Study to Evaluate the Cost of Care of Patients with Symptomatic Multiple Myeloma in the UK. ISPOR Conference, Washington 2016, poster #PCN-124.
- [17] Gonzalez-McQuire S, Yong K, Flinois A, Gazzola C, Schoenn P, Mennini FS, et al. Retrospective Chart Review Study to Evaluate Healthcare Resource Utilization in Patients with Symptomatic Multiple Myeloma in Italy. ISPOR Conference, Washington 2016, poster #PCN-123.
- [18] Romanus D, Raju A, Yong C, Farrelly E, Luptakova K, Labotka R, et al. Association between treatment regimen type in second-line therapy and duration of therapy and time to next treatment in a United States (US) relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) cohort. IMW New Delhi 2017. poster #T-145.
- [19] Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*;372:142–52. doi:10.1056/NEJMoa1411321.
- [20] Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17:27–38. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00464-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00464-7).
- [21] Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011;12:431–440. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70081-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70081-X).
- [22] Zheng H, Xiao WH, Bennett GJ. Mitotoxicity and bortezomib-induced chronic painful peripheral neuropathy. *Exp Neurol* 2012;238:225–234. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.08.023>.
- [23] Ludwig H, Lechner D, Günsilius E, Fridrik M, Petzer A, Kuehr T, et al. Ixazomib, Thalidomide and Dexamethasone (IxaThalDex) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): An interim analysis of a Phase II trial. ASH, San Francisco 2016, poster #3335.
- [24] Kumar S, Grząsko N, Delimpasi S, Jędrzejczak W, Grosicki S, Kyrstons MCh, et al. Phase 2 Study of the All-Oral Combination of Ixazomib Plus Cyclophosphamide and Low-Dose Dexamethasone (ICd) in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). IMW, New Delhi, 2017, poster #273.