

Carfilzomib (Kyprolis) vid indikation vid relapserande multipelt myelom där minst en behandling givits

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2015-06-18

Datum för leverans: 2015-10-07

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Allmänt om substansen

Carfilzomib utvecklas av Amgen/Onyx Pharmaceuticals och är en selektiv och potent hämmare av chymotrypsin-liknande (CT-L)-aktivitet inom proteosomkomplexet i20S. Genom denna mekanism hämmas tumörtillväxt (antiproliferativt) och främjas celledöd av tumörceller (proapoptotisk) vid hematologiska maligniteter, i synnerhet multipelt myelom [1].

Carfilzomib skiljer sig strukturellt och funktionellt från bortezomib, den första proteosomhämmaren på marknaden. Carfilzomib orsakar irreversibel och höggradig selektiv hämning av proteosomet, vilket teoretiskt kan leda till en mer effektiv antitumoral effekt [1]. I experimentella studier har carfilzomib också visat aktivitet mot bortezomibresistenta cellinjer [1, 2].

I ASPIRE-studien administrerades carfilzomib intravenöst två konsekutiva dagar varje vecka i 28-dagars cykler. Initialt två doser à 20 mg/m² och därefter 27 mg/m² i upp till 12 cykler. I cykel 13-18 gavs carfilzomib en dag per vecka och därefter avslutades behandlingen.

(Anmärkning: För en final bedömning behöver resultat från två opublicerade fas-III studier samt överlevnadsdata från ASPIRE-studien inväntas.)

Förväntat godkännande

Företaget har i mars 2015 ansökt till EMA om godkännande för carfilzomib vid indikationen relapserande multipelt myelom hos patienter som genomgått minst en tidigare behandling. Substansen har beviljats status som säräkemedel och ansökan är under accelererad handläggning. Läkemedlet fick positivt utlåtande av EMA 24 september 2015 och kan därmed få försäljningsgodkännande i mitten av december [3, 29]. Carfilzomib godkändes av FDA i juli 2012 för behandling av patienter med myelom som behandlats med minst två tidigare behandlingsregimer, inklusive bortezomib och talidomid/lenalidomid [4].

Kliniskt behov och patientpopulation

Multipelt myelom (myelom) är en malignitet som utgår från benmärgen. Sjukdomen utgör cirka en procent av alla årligen diagnostiserade tumörer i Sverige och bland de hematologiska maligniteterna är endast lymfom vanligare. 2013 diagnosticerades myelom hos 365 män och

270 kvinnor, vilket motsvarar en ålderstandardiserad incidens på 7,7 respektive 4,9 per 100 000 personer och år [5]. Den vanligaste åldern för insjuknande i myelom är 70–75 år hos män och 75–80 år hos kvinnor [6]. Den åldersspecifika incidensen är högre bland män i alla åldrar [6].

Myelom karaktäriseras av prolifererande plasmaceller med produktion av det immunoglobulin, M-komponent, som kan detekteras i serum och/eller urin. Diagnosen av behandlingskrävande (symptomatiskt) myelom baseras på förändringar i benmärg, M-komponent i urin och/eller serum samt förekomst av sjukdomsrelaterade symtom såsom bendestruktion med patologiska frakturer och hyperkalcemi, njursvikt och anemi. Skelettmärtor och nedsatt immunförsvar är också vanliga symtom [6].

Observerad medianöverlevnad, beräknat bland de fall (inkluderar både högdos- och ej högdosbehandlade patienter) som rapporterats till det nationella kvalitetsregistret för myelom, är cirka tre år för symptomatiska myelom [7]. För asymptomatiska myelom är överlevnaden påtagligt högre. Patienter som i klinisk behandlingsrutin valts ut för behandling med nyare läkemedel som introducerats under det senaste decenniet (talidomid, lenalidomid och bortezomib) hade en signifikant bättre överlevnad jämfört med individer som erhöll konventionell behandling [8, 9]

Sjukdomen betraktas med dagens tillgängliga behandling som kronisk och karaktäriseras av perioder av remission, som återföljs av relaps. Symptomatiskt myelom utgör primär behandlingsindikation och behandlingen syftar till att så länge som möjligt hålla sjukdomen i remission, och därmed öka livskvaliteten och förlänga överlevnaden. Vid relaps är upprepad behandling nödvändig [6].

Förskrivarkategori

Utredning och handläggning sker i regel i öppenvården av specialist i hematologi.

Rekommenderad behandling idag

Första linjens behandling

Myelom kan med dagens tillgängliga behandlingsmetoder oftast inte botas. Målet med behandlingen är i stället att så länge som möjligt bibehålla patienten i remission eller med stabil sjukdomsaktivitet [6]. Patientens ålder och samsjuklighet bestämmer val av primär behandling. Det finns patienter som överlevt recidivfritt mycket länge efter allogen stamcellstransplantation. Värdet av allogen SCT vid myelom är dock omtvistat och är ingen behandling i klinisk rutin i Sverige.

Patienter under 65 år är kandidater för autolog stamcellstransplantation (ASCT) som ges efter en induktionsbehandling (se nedan) samt högdos melfalan i engångsdos. Cirka 35-40 procent av patienterna beräknas tillhöra denna kategori [6, 10].

Induktionsbehandlingen består vanligen av två till tre kurer med bortezomib+dexametason med tillägg av en immunomodulerare (lenalidomid eller talidomid), en alkylerande substans (till exempel cyklofosfamid) eller antracyclin (till exempel doxorubicin) [6]. Den kombination som används mest i Sverige är bortezomib, cyklofosfamid och dexametason (VCD) [10].

Patienter över 65 år, eller patienter med betydande samsjuklighet, erbjuds i första hand cytostatiska och immunomodulerande terapi, exempelvis melfalan, prednisolon och talidomid

(MPT), bortezomib, melfalan och prednisolon (VMP) eller bortezomid, talidomid och dexametason (VTD) [6].

Behandling vid relaps och refraktär sjukdom

Relaps definieras som att "sjukdomen progredierat och åter blivit symptomgivande efter att patienten tidigare svarat på behandling med god sjukdomskontroll" [10]. Optimal behandling efter första progress av sjukdomen är betydelsefull eftersom tiden efter progression statistiskt är patienternas längsta överlevnadsfas [6]. Det finns ett antal behandlingsstrategier och flera nya läkemedel har introducerats under det senaste decenniet vilket ökat överlevnaden, men generellt saknas fas III-studier där nya läkemedel jämförs mot standardbehandling. De nya immunomodulerarna (talidomid och lenalidomid) samt bortezomib vid relaps är studerat framför allt på patienter som inte fått dessa preparat vid primärbehandlingen. Det finns dock studier som visar att patienter som relapserat kan svara igen på samma behandling [10, 11].

Talidomid+dexametason samt bortezomib+dexametason är behandlingsregimer vid relapserande myelom [6]. Kombinationen lenalidomid+dexametason förefaller ha något större behandlingseffekt (response rate cirka 60 procent) [12, 13] och utgör idag standardbehandling vid relaps. Trippelbehandlingar med bortezomid+talidomid+dexametason eller bortezomib+lenalidomid+dexametason är effektiva kombinationer som sannolikt kan öka response rate och överlevnad ytterligare [10]. Pomalidomid (godkänd 2013) är en immunomodulerare närbesläktad med talidomid och lenalidomid, som är godkänd för behandling av relapserande/refraktärt myelom där behandlingsregimer med lenalidomid och bortezomib redan prövats. Användningen av pomalidomid är ännu så länge begränsad.

Klinisk effekt

Fas II

Ett antal fas II-studier med sammanlagt drygt 500 individer med relapserande/behandlingsrefraktärt multipelt myelom påvisar behandlingseffekt av carfilzomib (response rate) på 15–50 procent [14]. Ett mindre antal bortezomibnaiva patienter inkluderades och hos dessa sågs högre effekt (dubbelt så hög andel svarade på behandlingen) jämfört med behandlingsrefraktära patienter.

Relaps och behandlingsrefraktär sjukdom

En öppen fas II-studie utan kontrollarm inkluderade patienter med myelom som fått minst två tidigare behandlingsregimer, inklusive bortezomib och talidomid/lenalidomid, se tabell 1. Patienterna som inkluderades hade god eller mycket god funktionsstatus, normala blodparametrar samt estimerat GFR > 30ml/min. Patienterna hade fått sin diagnos i genomsnitt 5,4 år före inklusion och genomgått i medeltal fem tidigare behandlingsregimer, alla med bortezomib och immunomodulerande behandling (framför allt lenalidomid eller talidomid).

Positivt behandlingssvar (overall response rate) uppnåddes hos 22,9 procent av patienterna och fördelades som följer: 1 individ full respons, 13 mycket god partiell respons, 47 partiell respons enligt IMWG Uniform Response Criteria [15].

Inga stora variationer sågs vid subgruppanalyser för kön, ålder, förekomst av perifer neuropati vid baseline och njurfunktion. Mediantid för bibehållen respons var 7,8 månader (95 % konfidensintervall 5,6–9,2). Vanliga biverkningar var trötthet (49 procent), anemi (46 procent), illamående (45 procent) och trombocytopeni (39 procent). 12,4 procent uppvisade perifer neuropati (1,1 procent grad 3 eller 4).

Fas III

Relapserande sjukdom

ASPIRE är en randomiserad, öppen fas III-studie som jämför carfilzomib med tillägg av lenalidomid och dexametason mot lenalidomid och dexametason (se tabell 2) på 792 patienter med återfall efter en till tre behandlingsomgångar med lenalidomid i kombination med dexametason eller bortezomib. Patienter med sjukdomsprogress under pågående behandling inkluderades ej.

Viktiga exklusionskriterier var grad 3 eller grad 4 perifer neuropati (eller grad 2 vid samtidig smärta), hjärtsvikt NYHA klass III eller IV, samt nyligen genomgången hjärtinfarkt. Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad. Total överlevnad, respons och säkerhet utvärderades som sekundära effektmått. Tillförsel av studieläkemedel avslutades vid sjukdomsprogress, toxicitet eller frivilligt avbrott. Samtliga inkluderade patienter fick bisfosfonater och profylaktisk behandling med ciprofloxacin, valaciklovir, protonpumpshämmare och ASA. 66 procent av patienterna hade tidigare behandlats med bortezomib och 20 procent hade tidigare behandlats med lenalidomid. Alla patienter hade normala blodvärden, leverstatus samt $GFR \geq 50\text{mL/min}$.

Progressionsfri överlevnad

I carfilzomibgruppen progredierade eller avled 52,3 procent, jämfört med 56,6 procent i jämförelsegruppen. Risken för progress eller död uttryckt som hazardkvot med carfilzomib var 0,69 (0,57–0,83) jämfört med kontrollen. Den progressionsfria medianöverlevnaden var 8,7 månader längre i carfilzomibgruppen.

Total överlevnad

Vid en interimanalys av total överlevnad hade 52,3 procent avlidit i carfilzomibgruppen, jämfört med 56,6 procent i jämförelsegruppen. Detta motsvarande en hazardkvot på 0,79 (0,63–0,99), det vill säga en trend (dock inte statistiskt säkerställd) till förbättrad överlevnad i carfilzomibgruppen,

Respons

Komplett respons noterades hos 31,8 procent i carfilzomibgruppen jämfört med 9,3 procent i kontrollgruppen. Partiell respons eller bättre uppnåddes hos 87,4 procent i carfilzomibgruppen jämfört med 66,9 procent i kontrollgruppen.

Önskade men saknade jämförelser

Det är värt att notera att även om lenalidomid+dexametason är standardbehandling vid relapserande myelom, finns det data som visar att också bortezomib+lenalidomid+dexametason är en effektiv trippelbehandling, och att bortezomib är effektivt även bland patienter som tidigare behandlats med bortezomib och immunomodulerare [16, 17]. Innan carfilzomib (med exempelvis lenalidomid och dexametason) har studerats i direkt jämförelse mot bortezomib (med exempelvis lenalidomid och dexametason) är det svårt att avgöra om carfilzomib har en effektmässig och säkerhetsmässig fördel. Också kliniska studier med trippelbehandling bortezomib+talidomid+dexametason visar en behandlingseffekt i paritet med den som visats i ASPIRE, dock med något yngre patienter som relapserat för första gången [11].

Kliniska observanda

Patienterna i carfilzomibgruppen (maximal dos 27 mg/m²) erhöll behandling i genomsnitt under 22 månader (14 månader i kontrollgruppen). Andelen patienter som avbröt studien på grund av biverkningar var lika stor i carfilzomibgruppen som i kontrollgruppen (15,3 procent

respektive 17,7 procent). Förekomsten av perifer neuropati skiljde sig inte mellan carfilzomibgruppen och jämförelsegruppen (17,1 procent och 17,0 procent). Biverkningar som var vanligare (> 5 procentenheter) i carfilzomibgruppen jämfört med kontrollgruppen inkluderade bland annat hypokalemi, trombocytopeni, diarré och högt blodtryck. Allvarliga biverkningar var något vanligare i carfilzomibgruppen (59,7 procent respektive 53,7 procent) och inkluderade dyspné, ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt och högt blodtryck.

En sammanställning av säkerhetsdata från 526 patienter i fas II-studierna visar att den vanligaste dödsorsaken förutom sjukdomsprogress var kardiella händelser (n=5), multiorgansvikt (n=4) och infektion (n=4) [18]. I den pivotala fas III-studien ASPIRE var allvarliga biverkningar något vanligare i carfilzomibgruppen jämfört med kontrollgruppen (59,7 procent respektive 53,7 procent) och inkluderade ischemisk hjärtsjukdom (5,9 procent respektive 4,6 procent), hjärtsvikt (6,4 procent respektive 4,1 procent) och högt blodtryck (14,3 procent respektive 6,9 procent) [19]. Patienter med hjärtsvikt NYHA klass III eller IV samt nyligen genomgången hjärtinfarkt inkluderades inte och kardiella biverkningar kan därför bli ett större problem när läkemedlet används i klinisk praxis på en oselektad patientpopulation.

Carfilzomib tycks inte vara associerat med ökad risk för perifer neuropati.

Sjukdomen indelas i kliniskt stadium I-III baserat på koncentration av plasmaalbumin och serum-beta-2-mikroglobulin [21]. Denna stadiindelning, liksom riskstratifiering baserat på cytogenetisk profil [22] ger prognostisk information. Vid subgruppsanalys av patienter med hög cytogenetisk risk (12 procent vid baseline) kunde man inte påvisa en tydligt överlägsen behandlingseffekt i carfilzomibgruppen.

Tillgängliga data tyder inte på att en nedsatt njurfunktion påverkar halveringstiden och att en mycket liten andel av carfilzomib återfinns i urinen. Patienter med nedsatt njurfunktion (GFR < 50 ml/min) exkluderades dock i de pivotala studierna.

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Fas III – ENDEAVOR

I denna öppna fas III-studie randomiserades 929 patienter med relapserande myelom och en till tre tidigare behandlingsomgångar till carfilzomib+dexametason i lågdos eller bortezomib+dexametason i lågdos [20]. Den maximala dosen av carfilzomib var dubbelt så hög som i ASPIRE. Subkutan injektion (i stället för intravenös) av bortezomib valdes av 75 procent av patienterna.

Enligt en interimanalys av det primära effektmåttet medförde carfilzomib en signifikant bättre progressfri överlevnad (18,7 månader) jämfört med bortezomib (9,4 månader).

Data för total överlevnad är ännu inte tillgängligt. Andelen studieavbrott eller död på grund av biverkningar skiljde sig inte mellan behandlingsarmarna. Andelen kardiella och renala biverkningar var högre i carfilzomibgruppen men perifer neuropati mindre vanligt. Presentation av fullständiga data har aviserats till maj-juni 2015.

Fas III – FOCUS

I denna öppna fas III-studie randomiserades 315 patienter med minst tre (medel fem) tidigare behandlingsomgångar och relapserande eller behandlingsrefraktärt myelom till singelbehandling med carfilzomib eller lågdos dexametason+cyklofosamid [21]. Denna

studie är den första där primärt utfallsmått är total överlevnad. Sekundära effektmått inkluderar progressionsfri överlevnad, response rate och säkerhet. Vid en planerad interimanalys uppnådde studien inte den primära målsättningen att visa bättre överlevnad i carfilzomibgruppen jämfört med kontrollgruppen (HR=0,975) [22]. Andelen studieavbrott eller död på grund av biverkningar skiljde sig inte mellan behandlingsarmarna. Liksom i ENDEAVOR var andelen renala biverkningar högre i carfilzomibgruppen jämfört med kontrollgruppen. Studien förväntas löpa till december 2015.

Andra substanser i pipeline för samma indikation

För ett flertal nya substanser pågår fas III-studier vid refraktärt och/eller relapserande multipelt myelom enligt FDA databasen www.clinicaltrials.gov.

vorinostat	HDAC-hämmare	NCT00773747
panobinostat	Pan-DAC-hämmare	NCT01023308
daratumumab	Anti CD-38	NCT02419118
ixazomib	Proteasomhämmare	NCT01564537
elotuzumab	Antikropp som binds till SLAMF7	NCT01239797
oblimersen	Bcl-2 antisens-oligonukleotid	NCT00017602
valspodar	Hämmar utveckling av cytostatikaresistens	NCT00002878

Kostnad

Bortezomib (Velcade) i monoterapi vid progressivt myelom: cirka 43 400 kr per person och cykel à tre veckor med fyra doseringstillfällen. Kostnaden beror på patientens kroppsytta och om man kan synkronisera injiceringen så att man kan nyttja eventuellt överbliven substans till andra samtidigt behandlade patienter. Det rekommenderas att patienten får två cykler efter att fullständig remission bekräftats. Vid svar utan fullständig remission bör totalt åtta cykler ges, vilket innebär en läkemedelskostnad på 347 200 kr för sex månaders behandling [23].

Lenalidomid (Revlimid) ges dag 1-21 i 28-dagarscykler i kombination med dexametason. Receptkostnad för en cykel lenalidomid är 52 256 kr. Dexametason 40 mg (*Dexametason Abcur* 10 x 4 mg) vid 12 doseringstillfällen per 28-dagarscykel de första fyra cyklerna, kostar 1 526 kr per cykel. Vid fortsatt behandling ges 40 mg dexametason vid fyra doseringstillfällen per 28-dagarscykel, vilket kostar 570 kr per cykel. Hur många cykler som ges varierar stort mellan patienter, men i median ges sex cykler till en kostnad på knappt 321 000 kr. [23]

Carfilzomib uppges kosta runt 10 000 dollar/ månad i USA [28]. Slutgiltigt pris i Sverige, efter godkännandet, är ännu inte offentligt.

Carfilzomib ges intravenöst och kommer därmed att säljas via rekvisition. Observera att läkemedlen kan användas i kombination.

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Carfilzomib administreras intravenöst vid sex tillfällen per månad och dexametason (jämförelsegruppen) intravenöst vid fyra tillfällen per månad. Värt att notera är att bortezomib, den första proteasomhämmaren på marknaden, är godkänd även för subkutan administrering vilket inte är fallet med carfilzomib. Behov av utökade resurser för

administrering beror på i vilken utsträckning man idag använder sig av subkutan administrering av bortezomib. I övrigt förutspås inga stora konsekvenser för sjukvården.

Uppföljningsmöjligheter

Cancerregistret, Nationellt kvalitetsregister för myelomregistret och sedvanlig läkemedelsstatistik för rekvirerade läkemedel. Registret "Nya läkemedel i cancervården" (INCA) kan användas av dem som valt att fortsätta med detta register. Patienten karakteriseras/följs i enlighet med anvisningar i det nationella myelomregistret.

Andra marknader

Carfilzomib godkändes med handelsnamn Kyprolis [24] av FDA i juli 2012 för behandling av patienter med myelom som fått minst två tidigare behandlingsregimer, inklusive bortezomib och talidomid/lenalidomid [4]. Företaget (Amgen) har ålagts att inkomma med kompletterande effekt- och säkerhetsdata från den första fas III-studien (ASPIRE) som publicerades i januari 2015 [19].

Troliga framtida försäljningsargument

Den första proteasomhämmaren på marknaden, bortezomib, är godkänd för både första linjens behandling och återfall vid myelom, men begränsas av bland annat perifer neuropati (sågs hos 36 procent av patienterna i den pivotala fas III-studie som föregick godkännandet) [25]. Det är visat att carfilzomib till skillnad mot bortezomib, inte orsakar neurodegeneration in vitro [26]. I ASPIRE, den pivotala fas III-studien för carfilzomib förekom perifer neuropati hos 17 procent av patienterna vilket var identiskt med jämförelsegruppen. Även om direkt jämförande studier mot bortezomib ännu inte publicerats, skulle den till synes lägre risken för perifer neuropati kunna utgöra ett försäljningsargument.

Sjukdomen betraktas med dagens tillgängliga behandling som obotlig men att perioder med remission eller sjukdomskontroll kan uppnås. Vid relaps är upprepade behandlingar nödvändiga. Företaget framhåller behovet av nya behandlingsalternativ med syfte att öka patienternas livslängd och livskvalitet [27].

Författare

Pauline Raaschou,
biträdande överläkare, med.dr.
avdelningen för klinisk farmakologi,
Karolinska Universitetsjukhuset i Solna

Carl-Olav Stiller
Överläkare, docent
avdelningen för klinisk farmakologi,
Karolinska Universitetsjukhuset i Solna

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga

Tabeller

Tabell 1. Design och resultat för fas II-studie (003A1) av carfilzomib vid multipelt myelom. Patienter med relaps eller behandlingsrefraktär sjukdom

Design	Öppen fas II utan kontrollarm
Dosering	carfilzomib (intravenöst) gavs 2 konsekutiva dagar varje vecka i 28-dagars cykler (upp till 12 cykler). Första cykeln gavs 20 mg/m ² och därefter 27 mg/m ² .
Patienter, vid baseline	
Antal	266
Ålder (år), medel	63
Antal sjukdomsår före inklusion, median	5,4
Antal tidigare behandlingar, medel	5
Tidigare bortezomib, %	100
Tidigare immunomodulerare, %	100
Tidigare stamcellstransplantation, %	74
Cytogenetisk/FISH högrisk, %	28
Polyneuropati grad 1 eller 2, %	77
Effektmått	Resultat
Primärt effektmått	
Behandlingseffekt, % - <i>partiell respons eller bättre</i>	22,9
Sekundära effektmått	
Överlevnad under studietiden, median	15,4 månader
Behandlingseffektens längd, median	7,8 månader

Tabell 2. Design och resultat för fas III-studie (ASPIRE, Stewart et al. 2015) av carfilzomib vid multipelt myelom. Patienter med relapserande sjukdom.

Design	Randomiserad öppen fas III		
	Aktiv	Jämförelse	
	carfilzomib+ lenalidomid+ dexametason	lenalidomid+ dexametason	
Uppföljning, max	40 månader	40 månader	
Patienter, vid baseline			
Antal	396	396	
Ålder (år), median	64	65	
ECOG* perf. status 0 eller 1	356	361	
S-beta2-mikroglobulin \geq 2,5mg/L, %	81	81	
Tidigare behandlingar (n), median	2	2	
Tidigare bortezomib, %	65,9	65,7	
Tidigare immunomodulerare, %	19,9	19,7	
Cytogenetisk högrisk, %	12,1	13,1	
Effektmått	Resultat		
Primärt effektmått			
Progress el. död under studietiden, %	52,3	56,6	HR** progress el. död: 0,69 (0,57–0,83)
Progressfri överlevnad, median.	26,3 månader	17,6 månader	
Sekundära effektmått			
Död under studietiden, %	36,1	40,9	HR** död: 0,79 (0,63–0,99)
Överlevnad under studietiden, median	32,3 månader	31,5 månader	
Behandlingseffekt, %			
– <i>partiell respons eller bättre</i>	87,1	66,7	P<0,001
– <i>full respons</i>	31,8	9,3	P<0,001
Behandlingseffektens längd, median	28,6 månader	21,2 månader	

*Eastern Cooperative Oncology Group 5-gradig skala för bedömning av funktionstatus-0 representerar avsaknad av symptom

**HR= Hazardkvot (95% konfidensintervall)

Referenser

1. Khan, M.L. and A.K. Stewart, Carfilzomib: a novel second-generation proteasome inhibitor. *Future Oncol*, 2011. **7**(5): p. 607-12.
2. Kuhn, D.J., et al., Potent activity of carfilzomib, a novel, irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against preclinical models of multiple myeloma. *Blood*, 2007. **110**(9): p. 3281-90.
3. Amgen. EMA accepts marketing authorisation application of Amgen's kyprolis® (carfilzomib) for the treatment of relapsed multiple myeloma. Uppdaterad 2 mars 2015, nedladdad 28 april 2015
<http://www.europeanpharmaceuticalreview.com/29730/news/industry-news/amgen-announces-the-european-medicines-agency-acceptance-of-kyprolis-carfilzomib-marketing-authorization-application-for-the-treatment-of-relapsed-multiple-myeloma/#.VSJqpU1xmpo>. 20150302 20150428].
4. FDA. Carfilzomib. Uppdaterad 20 juli 2012, nedladdad 28 april 2015
<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm312945.htm>.
5. Socialstyrelsen. Cancer incidence in Sweden 2013. Nedladdad 28 april 2015
<http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2014/2014-12-10>.
6. Myelom, Utredning och behandling Nationella riktlinjer fastställda 2013-04-25 av diagnosgruppen för plasmacellsjukdomar. Nedladdad 28 april 2015
http://www.cancercentrum.se/Global/RCCUppsalaOrebro/V%c3%a5rdprocesser/blodcancer/myelom/v%c3%a5rdprogram/myelom_riktlinjer_2013.pdf.
7. Myelom Nationell rapport för anmälningar 2008-2011 och ett-års uppföljning av 2008-2010 från Nationellt kvalitetsregister för myelom. Nedladdad 28 april 2015
<http://www.cancercentrum.se/upsalaorebro/vardprocesser/blodcancer/Myelom/vardprogram-register/>. 2013 Rapport nr 3, 2013].
8. Kumar, S.K., et al., Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*, 2008. **111**(5): p. 2516-20.
9. Liwing, J., et al., Improved survival in myeloma patients: starting to close in on the gap between elderly patients and a matched normal population. *Br J Haematol*, 2014. **164**(5): p. 684-93.
10. Andersson, B., Veskovski, Strandell, Samuelsson, Svanberg, Liljegren. Andersson, Blimark, Veskovski, Strandell, Samuelsson, Svanberg, Liljegren. HTA-rapport 2011:32 Läkemedelsbehandling vid relaps av myelom; bortezomib, lenalidomid, talidomid. Nedladdad 28 april 2015 <http://www.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTA-rapporter/HTA-rapport%20%20Myelom%202011-02-21%20till%20publicering.pdf>.
11. Garderet, L., et al., Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(20): p. 2475-82.
12. Weber, D.M., et al., Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*, 2007. **357**(21): p. 2133-42.
13. Dimopoulos, M., et al., Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2007. **357**(21): p. 2123-32.
14. Amgen. Kyprolis (carfilzomib) Oncologic drugs advisory committee June 20, 2012. Nedladdad 28 april 2015

- <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drug/s/oncologicdrugsadvisorycommittee/ucm310859.pdf>.
15. Durie, B.G., et al., International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006. **20**(9): p. 1467-73.
 16. Richardson, P.G., et al., A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. *Blood*, 2014. **123**(10): p. 1461-9.
 17. Petrucci, M.T., et al., A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2013. **160**(5): p. 649-59.
 18. Siegel, D., et al., Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica*, 2013. **98**(11): p. 1753-61.
 19. Stewart, A.K., et al., Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2015. **372**(2): p. 142-52.
 20. Amgen. Phase 3 Head-to-Head ENDEAVOR Study Demonstrates Superiority of Kyprolis® (carfilzomib) Over Velcade® (Bortezomib) in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. Uppdaterad 1 mars 2015, nedladdad 28 april 2015. <http://www.onyx.com/view.cfm/734/phase-3-head-to-head-endeavor-study-demonstrates-superiority-of-kyprolis-carfilzomib-over-velcade-bortezomib-in-patients-with-relapsed-multiple-myeloma>.
 21. Hajek, R., et al., Design and rationale of FOCUS (PX-171-011): a randomized, open-label, phase 3 study of carfilzomib versus best supportive care regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (R/R MM). *BMC Cancer*, 2012. **12**: p. 415.
 22. Amgen. Amgen Announces Top-line Results from Phase 3 FOCUS Trial of KYPROLIS® in Patients with Relapsed and Advanced Refractory Multiple Myeloma. Uppdaterad 13 augusti 2014, nedladdad 28 april 2015. <http://www.onyx.com/view.cfm/715/amgen-announces-top-line-results-from-phase-3-focus-trial-of-kyprolis-in-patients-with-relapsed-and-advanced-refractory-multiple-myeloma>.
 23. TLV Tandvårds och Läkemedelsförmånsverket. Revlimid i högkostnadsskyddet utan begränsning. Uppdaterad 1 juli 2010, nedladdad 28 april 2015. http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2010/bes100701-revlimid.pdf. 2010.
 24. FDA. Carfilzomib prescribing information Reference ID: 3161927, nedladdad 28 april 2015 http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202714lbl.pdf
 25. EMA Bortezomib Scientific Discussion Procedure No. EMEA/H/C/539/II/05. Nedladdad 28 april 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000539/WC500048472.pdf.
 26. Arastu-Kapur, S., et al., Nonproteasomal targets of the proteasome inhibitors bortezomib and carfilzomib: a link to clinical adverse events. *Clin Cancer Res*, 2011. **17**(9): p. 2734-43.
 27. Amgen. Amgen Submits Applications in the US and Europe for Kyprolis® (Carfilzomib) for the Treatment of Relapsed Multiple Myeloma. Uppdaterad 27 januari 2015, nedladdad 13 maj 2015. <http://www.onyx.com/view.cfm/731/amgen-submits-applications-in-the-us-and-europe-for-kyprolis-carfilzomib-for-the-treatment-of-relapsed-multiple-myeloma>.
 28. "FDA Approves Kyprolis (Carfilzomib) For Relapsed And Refractory Multiple Myeloma". *The Myeloma Beacon*. Publicerad 2012-07-20 Hämtad 2015-06-22

- <http://www.myelomabeacon.com/news/2012/07/20/fda-approves-kyprolis-carfilzomib-for-relapsed-and-refractory-multiple-myeloma/>
29. Pending EC decisions. EMA. Publicerad 2015-09-24. Hämtad 2015-09-28.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fsmp_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d127&searchkwByEnter=false&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Positive&status=Negative&applicationType=Initial+authorisation&applicationType=Post+authorisation&startLetter=View+all&keyword=Enter+keywords&searchType=Name