



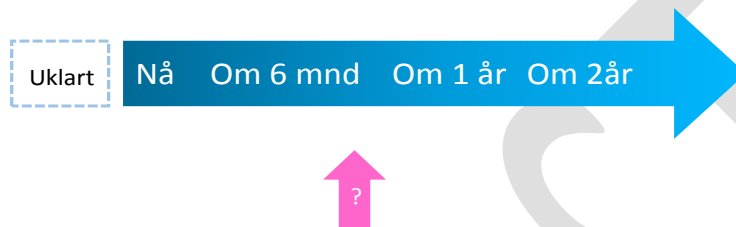
Karfilzomib til behandling av myelomatose

Legemiddel, Spesialisthelsetjenesten, Kreft

Karfilzomib (Amgen)

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv:



Metoden har foreløpig ikke markedsføringstillatelse (MT), men er under vurdering av Det europeiske legemiddelbyrået (EMA). Søknad av desember 2015. Forventes EMA godkjenning oktober/november 2016.

Status for dokumentasjon

Metodevurdering

-Metoden er ikke tidligere vurdert i Norge, men en annen metode der carfilzomib inngår KRd (carfilzomib, Revlemid og deksametason) har blitt vurdert og godkjent av legemiddelverket. Se [NyeMetoder](#) for mer informasjon.

Publisert forskning

Publiserte resultater omfatter to fase III studier; ASPIRE (NCT01080391)¹ og ENDEAVOR (NCT01568866)¹⁴ og en fase II studie (PX-171-003-A1 NCT00511238)²

Registrerte og pågående studier

Viktige fase III studier for metodevarslet (se tabell under for de mest sentrale).

| Intervensjon | Kontrollgruppe | Populasjon (antall deltagere) | Studienummer ¹ | Forventet ferdig |
|---|--|-------------------------------|---------------------------|------------------|
| Carfilzomib + Revlemid+ deksametason (ASPIRE ¹) | Revlemid+ deksametason | Fase III (N=792) | NCT01080391 | Mars 2017 |
| Carfilzomib + deksametason (ENDEAVOR ¹⁴) | Velcade + deksametason (Vd) | Fase III (N=929) | NCT01568866 | Januar 2016 |
| Carfilzomib + melphalan + prednison (CLARION) | Velcade + melphalan + prednison | Fase III (N=882) | NCT01818752 | November 2017 |
| Carfilzomib + deksametason 2ggr ukentlig (ARROW) | Carfilzomib + deksametason 1 gang ukentlig | Fase III (N= 460) | NCT02412878 | September 2018 |

Beskrivelse av den nye metoden, aktuell pasientgruppe og dagens tilbud

Metoden

Den søkte indikasjonen er «Kyprolis (56 mg/m² IV) i kombinasjon med lenalidomide og deksametason eller deksametason alene for behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling» svarende til populasjonen i ENDEAVOR studien¹⁴ dvs. pasienter i 2. linjebehandling og videre behandlingslinjer.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

I Norge er det ca 380 pasienter som blir diagnostisert årlig med myelomatose og prevalensen er på ca 1700 pasienter per år. Insidensen er på 7-8 nye tilfeller per 100 000 per år, og er en av de høyeste insidensene i Europa og den fjerde høyeste i verden. Myelomatose er den vanligste hematologiske krefttypen og står for ca 1,4 % av alle krefttypene i Norge. Medianalder ved diagnose er ca 70 år⁹.

Myelomatose er en uheldelig hematologisk neoplastisk sykdom som er karakterisert ved ukontrollert proliferasjon av maligne plasmaceller (myelomceller) i benmargen^{3,4,5}. Sykdommen utarter seg ved at myelomcellene erstatter de normale cellene i benmargen hvilket fører til anemi og/eller lavt antall hvite blodceller og blodplater. Etterhvert som sykdommen progredierer invaderer myelomcellene skjelettet og de lytiske lesjonene som oppstår kan føre til benmargmerter, frakturer og andre skjelettkomplikasjoner. Dette er alminnelige komplikasjoner ved sykdommen. Den ukontrollerte proliferasjonen av klonale plasmaceller resulterer også i produksjon og frigjøring av store mengder monoklonalt immunoglobulin (M-protein) i blod og/eller urin, som igjen kan ødelegge organer (spesielt nyrene er utsatt) og nedsette immunfunksjon samt øke infeksjonsfare⁶. Myelomatose forekommer vanligvis hos de over 60 år og medianalder ved diagnose er 70 år.

5-års overlevelsesrate ved myelomatose er 45 %⁷ og overlevelsen fra første tilbakefall av sykdommen er ca 3 år hos pasienter som har fått andrelinje terapi⁶.

Dagens tilbud

Hovedmålet med behandling er å forlenge tiden til sykdomsprogresjon og forbedre overlevelsen¹¹. Pasientene med myelomatose behandles gjennom flere runder med terapi med ulike medikamenter. Selv om median overlevelse har økt de siste årene er myelomatose en uheldelig sykdom, og nesten alle pasienter vil før eller siden få tilbakefall eller bli refraktær til ethvert behandlingsregime og tilslutt dø av sykdommen¹⁰. Nasjonale retningslinjer i Norge slår fast at for pasienter som ikke skal undergå transplantasjon, er bortezomib-melfalan-prednisolon (VMP) eller Revlemid og deksametason (Rd) førstelinjebehandling. Ved tilbakefall er det anbefalt å gjenta behandlingen dersom god respons på tidligere behandlingsregime (> 12 mnd), men dersom responsen på tidligere behandlingsregime er kort (< 12 mnd) er det anbefalt å endre behandlingsstrategi. Ved et slikt tilbakefall er det anbefalt å gi deksametason i kombinasjon med en behandling som ikke har vært brukt tidligere (Vd, Td eller Rd – alt etter hva som ble brukt i førstelinje. For eksempel Rd dersom bortezomib ble brukt opprinnelig). Retningslinjene i Norge sier at behandlingen skal fortsette til et platå er nådd (pasienten er i remisjon)¹².

Forventet helsegevinst, risiko, kostnader og andre mulige egenskaper (effekt og egenskaper er ikke vurdert)

Klinisk effekt

ENDEAVOR studien¹⁴ sammenlignet den aktuelle standardbehandling bortezomib og deksametason (Vd) med carfilzomib og deksametason (Kd). Studien viste at den mediane progresjonsfrie overlevelsen økte fra 9,4 mnd med Vd til 18,7 mnd med Kd¹⁴.

Den samlede respons rate (ORR) var signifikant bedre i carfilzomib-armen (77% vs 63 %). I tillegg var det dobbelt så mange pasienter som oppnådde komplett respons i carfilzomib-armen (13% vs 6%). Det er tidligere vist, at dybden av respons er assosiert med forlenget sykdomsfrioverlevelse og totaloverlevelse¹³.

Risiko/bivirkninger

ENDEAVOR studien¹⁴ viser at forekomsten av alminnelige bivirkninger observert i begge behandlingsgruppene er sammenlignbare, bortsett fra bivirkninger som omfatter hjerte-kar, der man ser en tendens til høyere forekomst i carfilzomib-armen; inkludert hypertensjon (25% vs 9%), hjertesvikt (8% vs 3%) og dyspne (29% vs 13%). Dette var bivirkninger av alle grader, men primært grad 1-2. Forekomsten av grad ≥ 3 bivirkninger var generelt litt høyere i Kd-armen sammenlignet med Vd (73% versus 67%). I midlertid var graden av perifer neuropati (grad ≥ 2) signifikant lavere i carfilzomib-armen (6% vs 32%)

Kostnader

Gjeldende maks pris: 1 hetteglass å 60mg; 16 077,20 NOK (AUP)

Finansiering og metodevurdering

Legemidlet forventes finansiert via sykehus dersom det besluttes tatt i bruk.

Metode for utforming av varsel og hovedkilder til informasjon

Referanser:

- 1) Stewart, A. K., S. V. Rajkumar and M. A. Dimopoulos (2014). Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma, N Engl J Med. 2015 Jan 8;372(2):142-52.
- 2) Siegel, D.S (2012). A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma, Blood. 2012 Oct 4;120(14):2817-25
- 3) Durie, B. G. M. (2011). Multiple Myeloma. Concise Review of the Disease and Treatment Options. I. M. Foundation.
- 4) Palumbo, A. and K. Anderson (2011). Multiple myeloma. N Engl J Med 364(11): 1046-1060.

- 5) MMRF. (2012). "Multiple Myeloma Disease Overview." Retrieved 08 Jun, 2014, from www.themmr.org/assets/mmr-disease-overview.pdf.
- 6) Durie, B. G. M. (2011). Multiple Myeloma. Concise Review of the Disease and Treatment Options. I. M. Foundation
- 7) SEER 1988-2010, Relative Survival by Survival Time
- 8) Durie, B. G., P. Moreau and P. Sonneveld (2012). Regional differences in the treatment approaches for relapsed multiple myeloma: An IMF study. J Clin Oncol: suppl; abstr 8095.
- 9) NORDCAN (2014). NORDCAN. Statistics from The Association of the Nordic Cancer Registries.
- 10) Jakubowiak, A. (2012a). Management strategies for relapsed/refractory multiple myeloma: current clinical perspectives. Semin Hema 49 (Suppl 1): S16-S32.
- 11) Palumbo, A., M. V. Mateos, S. Bringhen and J. F. San Miguel (2011). Practical management of adverse events in multiple myeloma: can therapy be attenuated in older patients? Blood Rev 25(4): 181-191.
- 12) <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1120/IS-2425-Nasjonalt-handlingsprogram-maligne-blodsykdommer-211215.pdf>
- 13) Lonial, S. (2014) Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma, Leukemia. 2014 Feb;28(2):258-68
- 14) Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A (2015). 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 Jan;17(1):27-38.

| | |
|-------------------|------------|
| Første varsel | 29.01.2016 |
| Siste oppdatering | 12.04.2016 |