

## Baggrundsnotat for behandling af patienter med myelomatose

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til behandlingsvejledninger og baggrundsnotater for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges Rådet, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

<b>Målgruppe</b>	Hæmatologiske afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker	
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget for medicinsk behandling af myelomatose under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
<b>Godkendt af Rådet</b>	2. oktober 2014	Udgave: 1.0 Dokument nr.: 157276 Dato: Oktober 2014

Baggrundsnotatet er udformet på baggrund af opdaterede danske retningslinjer (2013) fra Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG).

### **1 Formål**

Formålet med aktuelle baggrundsnotat er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen for myelomatose. Herunder at danne basis for lægemiddelrekommandationen ved en beskrivelse af, hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer, der anses for ligestillede for behandling af

- Nydiagnosticerede patienter med myelomatose, som ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (P<sub>1</sub>)
- Patienter med progression af myelomatose, hvor primær behandling ikke kan gentages (P<sub>2</sub>)
- Patienter med myelomatose i progression, som tidligere er behandlet med alkylerende kemoterapi, og som er refraktær, eller relaps og refraktær overfor Thalidomid, Lenalidomid og Bortezomib (P<sub>3</sub>)

Endvidere omtales kort behandling af nydiagnosticerede patienter med myelomatose, som er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. (P<sub>0</sub>)

Forkortelser er beskrevet under punkt 16.

### **2. Indledning**

Myelomatose er en knoglemarvskræft, som rammer ca. 320 patienter om året, og der er i alt ca. 1.500 patienter i Danmark. Myelomatose rammer typisk den ældre del af befolkningen. Behandlingen varetages af de hæmatologiske afdelinger og består af forskellig medikamentel behandling, herunder cytostatika og steroider.

### **3 Baggrund**

#### **3.1 Introduktion**

Myelomatose er den næsthyppigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark. Myelomatose er en uhelbredelig men behandlingsfølsom sygdom, og der ses hos mange patienter langvarige, symptomfrie remissioner.

Prognosen ved myelomatose er forbedret indenfor de sidste 2 årtier, hvorfor prævalensen i befolkningen er stigende. Den forbedrede prognose skyldes indførelsen af højdosis kemoterapi med stamcellestøtte i begyndelsen af 1990'erne, og senere tilkomst af behandling med Thalidomid, Bortezomib og Lenalidomid, samt forbedret understøttende behandling (1,2).

Median alder ved diagnose er ca. 70 år, og incidensen stiger med alderen. Prævalensen af myelomatose er derfor også stigende på grund af befolkningens stigende middelalder. Myelomatose forekommer lidt hyppigere hos mænd end hos kvinder, men kønsratioen er tæt på 1.

På diagnosetidspunktet vil 20% af patienterne have asymptomatisk sygdom, de opfylder de diagnostiske kriterier for myelomatose, men har ingen kliniske eller parakliniske symptomer på myelomatose. På nuværende tidspunkt er der ikke evidens for at disse patienters prognose bedres ved opstart af medicinsk behandling. Derfor følges asymptomatiske patienter uden behandling frem til veldefinerede tegn på sygdomsaktivitet. De resterende patienter vil være behandlingskrævende på diagnosetidspunktet.

Primær behandling til myelomatose patienter yngre end 65-70 år og uden betydende ko-morbiditet er kombinationskemoterapi (Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason), Cyclophosphamid priming + høst af stamceller fra perifert blod efterfulgt af højdosis kemoterapi (Melphalan) med stamcellestøtte. Størstedelen af de øvrige patienter behandles med kombinationskemoterapi i form af Melphalan og Prednisolon sammen med Thalidomid eller Bortezomib. En mindre gruppe ældre og skrøbelige patienter behandles med Cyclophosphamid eller Bendamustin i kombination med Prednisolon.

Ved sygdomsprogression efter primær behandling kan denne behandling gentages, såfremt patienten har haft længerevarende effekt af behandlingen. Ved behov for behandlingsskift vælges der at behandle med Thalidomid, Lenalidomid eller Bortezomib i kombination med Dexamethason og/eller eventuelt kemoterapeutika som Cyclophosphamid og Doxorubicin. Med tiden vil myelomatose patienter udvikle resistens mod de nyere behandlinger som Thalidomid, Lenalidomid og Bortezomib. Til denne gruppe af patienter anvendes Pomalidomid i kombination med Dexamethason.

Som det fremgår af Dansk Myelomatose Studie Gruppens (DMSG) nationale retningslinier for diagnostik og behandling af myelomatose på [www.myeloma.dk](http://www.myeloma.dk) findes der fastlagte anbefalinger for indikation for behandling og monitorering af behandlingseffekt, responsvurdering og kriterier for recidiv, se bilag 1 og bilag 2. For yderligere information om diagnostik, prognostisering og understøttende behandling henvises til samme retningslinier.

### **3.2 Patientgrundlag**

I Danmark er der skønsmæssigt 1.500 patienter med myelomatose. Omkring 320 patienter bliver diagnosticeret med myelomatose hvert år.

Denne vejledning gælder kun nydiagnosticerede patienter, som ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (160 patienter), og patienter med sygdomsprogression efter primær behandling, som skifter behandling (550 patienter).

### **4 Lægemidler**

Baggrundsnotatet omfatter behandling med følgende lægemidler:

Glukokortikoider:	Cytotoksica:
H02AB02 dexamethason	L01DB01 doxorubicin
H02AB06 prednisolon*	
H02AB07 prednison*	Antineoplastica:
	L01XX32 bortezomib
Alkylerende cytostatika	Thalidomid analoger:
L01AA01 cyclophosphamid	L04AX02 thalidomid
L01AA03 melphalan	L04AX04 lenalidomid
L01AA09 bendamustin	L04AX06 pomalidomid

\* Det er RADS vurdering, at Prednison og Prednisolon er ækvivalente i effekt og dosis.

### **5 Metode**

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg ([www.regioner.dk](http://www.regioner.dk)).

#### **5.1 Litteratursøgning og -udvælgelse**

Ud fra GRADE metoden og på baggrund af PICO opstillede søgeord blev der foretaget litteratursøgning medio november 2013. Der er søgt i PubMed/MEDLINE og Cochrane Library. Der er brugt text søgeord: "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] AND "Multiple Myeloma"[Mesh]. Der blev også søgt i referencelister efter nyere reviews. Der var i øvrigt ingen begrænsninger med hensyn til sprog, men artikler fra før 2000 blev frasorteret. Det gav i alt 609 referencer, hvor af 194 var RCT og 131 publiceret efter 1999. Outcome af interesse var overlevelse (OS), progressionsfri overlevelse (PFS) og tid til progression (TTP). De fundne referencer blev yderligere sorteret ved vurdering af relevans ved først gennemlæsning af titlen, dernæst abstracts og til sidst selve artiklerne. Det gav i alt 71 relevante studier, størstedelen fase II og III randomiserede kontrollerede undersøgelser. 42 af disse blev vurderet som værende relevante til at indgå i den endelige vurdering.

## 5.2 Patienter, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål (PICO)

### Patienter.

P<sub>0</sub>: Behandlingsnaive myelomatose patienter, der er behandlingskrævende og kandidater til højdosis kemoterapi med perifer stamcellestøtte. Det vil sige patienter med en almentilstand og performancestatus, som gør behandlingen gennemførlig. Heraf vil majoriteten være patienter yngre end 65-70 år uden betydelige ko-morbiditet (primær behandling).

P<sub>1</sub>: Behandlingsnaive myelomatose patienter, der er behandlingskrævende og ikke kandidater til højdosis kemoterapi med perifer stamcellestøtte. Heraf vil majoriteten være over 65-70 år (primær behandling).

P<sub>2</sub>: Myelomatosepatienter med relaps/refraktær behandlingskrævende sygdom, hvor primær behandling ikke kan gentages (relaps/refraktær behandling).

P<sub>3</sub>: Til patienter med myelomatose i progression, som tidligere er behandlet med alkylende kemoterapi, og som er refraktær, eller relaps og refraktær overfor Thalidomid, Lenalidomid og Bortezomib.

### Interventioner og komparatorer.

For patientgruppe P<sub>1</sub> vurderes følgende interventioner\*:

I<sub>1</sub>: Melphalan-Prednisolon-Bortezomib (MPV)

I<sub>2</sub>: Melphalan-Prednisolon-Thalidomid (MPT)

I<sub>3</sub>: Melphalan-Prednisolon (MP)

Komparator er for hver kombinationsbehandling de to øvrige.

\* <10% af behandlingsnaive patienter per år vil pga. alder eller ko-morbiditet blive behandlet med enten Cyclophosphamid-Prednisolon eller Bendamustin-Prednisolon.

For patientgruppe P<sub>2</sub> vurderes følgende interventioner:

I<sub>4</sub>: Thalidomid + Dexamethason

I<sub>5</sub>: Bortezomib + Dexamethason

I<sub>6</sub>: Lenalidomid + Dexamethason

Komparator er for hvert regime de to øvrige. Der ses her på kombinationen af hvert lægemiddel med Dexamethason +/- traditionel kemoterapi.

For patientgruppe P<sub>3</sub> vurderes følgende intervention:

I<sub>7</sub>: Dexamethason

I<sub>8</sub>: Pomalidomid-Dexamethason

Komparator er for hver behandling det øvrige.

### Kritiske effektmål

O<sub>1</sub>: Tid til progression (TTP)

O<sub>2</sub>: Progressionsfri overlevelse (PFS)

O<sub>3</sub>: Overlevelse (OS)

O<sub>4</sub>: Toksicitet

## **6 Lægemiddelvurdering**

I det følgende præsenteres de omhandlede lægemidlers effekt og bivirkninger, Fagudvalgets værdier og præferencer, compliance-/conveniencemæssige forhold, patientsikkerhedsaspekter (og de direkte lægemiddelrelaterede omkostninger).

### **Behandlingsnaive myelomatose patienter, der er behandlingskrævende og ikke kandidater til højdosis kemoterapi med perifer stamcellestøtte (primær behandling) (P<sub>1</sub>).**

#### **6.1.1 Effekt og bivirkninger**

##### **Melphalan-Prednisolon-Thalidomid (MPT) (I<sub>2</sub>)**

Behandling med Melphalan-Prednisolon-Thalidomid (MPT) versus Melphalan-Prednisolon (MP) har i 3 randomiserede, kliniske studier af ældre patienter vist forlænget PFS og OS ved behandling med MPT (3-5). To studier viste forlænget PFS, men ikke forlænget overlevelse (6,7), og endelig har to andre studier ikke vist effekt på PFS og OS (8,9). Resultaterne af de gennemførte MPT studier er resumeret i bilag 3. Det nordiske (8) studie inkluderede også de ældste og mest svækkede patienter (>75 år og WHO performance stadium >2) og fandt tegn på øget forekomst af tidlig død ved MPT behandling i denne gruppe. Det skal anføres, at de anvendte doser af Thalidomid (200 - 400 mg daglig) i disse studier var højere end vanlig praksis i Danmark i dag (som er 50 - 100 mg), og at der ikke som standard blev givet trombose profylakse i det nordiske studie.

Meta-analyse af alle MPT (I<sub>2</sub>) vs. MP (I<sub>3</sub>) studier har vist forlænget OS ved behandling med MPT (10).

Tillæg af Thalidomid til MP behandling er forbundet med øget risiko for væsentlige bivirkninger og toksicitet. Ved en meta-analyse af de 6 fase 3 MPT (I<sub>2</sub>) vs. MP (I<sub>3</sub>) studier fandtes en forekomst af non-hæmatologiske grad 3-4 bivirkninger hos 40% af patienter i MPT behandling overfor 18% ved MP behandling (11). Mindst 75% af grad 3 og 4 bivirkninger observeredes indenfor de første 6 måneders behandling. Neurologiske bivirkninger til længerevarende behandling med Thalidomid er hyppige, herunder sensorisk eller senso-motorisk polyneuropati. I meta-analysen forekom alvorlig grad 3 og 4 neurologiske bivirkninger hos 15% af de MPT behandlede overfor alene 3% ved MP behandling (11). Den karakteristiske Thalidomid associerede polyneuropati indtræder langsomt og snigende og vil ofte være irreversibel. Der skal være særlig opmærksomhed på at ophøre behandling med Thalidomid ved tegn på neuropati gener, som forværres under behandlingen eller som er ≥ grad 2.

Behandling med Thalidomid bør gives med forsigtighed hos de ældste og mest svækkede patienter. Der er publiceret anbefalinger til dosismodifikationer af Thalidomid og MP hos ældre patienter med hensyntagen til alder, almentilstand, performancestatus og konkurrerende lidelser (12), se bilag 4.

##### **Melphalan-Prednisolon-Bortezomib (MPV) (I<sub>1</sub>)**

Et stort, randomiseret studie (VISTA-studiet) har vist forbedret TTP og OS hos ældre patienter ved tillæg af Bortezomib til induktionsbehandling med MP (MPV) sammenlignet med MP alene (13). Resultaterne af VISTA studiet er resumeret i bilag 3. Overlevelsesgevinsten var stadig signifikant efter 60 måneders follow-up (14). I VISTA studiet var en tredjedel af patienterne ≥75 år, og der var ingen forskel i respons, TTP og OS for patienter behandlet med MPV med en alder under eller over 75 år. Behandling med MPV synes at afbøde den negative prognostiske betydning af visse adverse cytogenetiske fund, specielt translokation (4;14) og deletion 13q (14). Det samme er observeret for andre Bortezomib holdige regimer (15). MPV er tolerabel og effektiv hos patienter med let til moderat

nyrepåvirkning (14) og et Bortezomib-holdigt regime foretrækkes ved nyrepåvirkning, idet Bortezomib kan doseres uafhængig af nyrefunktionen og medfører højere sandsynlighed for reversibilitet af nyrepåvirkning end ikke Bortezomib holdige regimer (16).

En alvorlig bivirkning ved anvendelse af Bortezomib er forekomst af polyneuropati, som kan være både sensorisk og smertefuld. Det er vist, at subkutan administration af Bortezomib nedsætter risikoen for neurotoxicitet uden at reducere effekten af behandlingen (17).

Traditional MPV behandling fordrer ambulantly fremmøde til behandling 4 gange indenfor en 3 ugers periode og kan derfor opleves besværlig for ældre patienter og for patienter, som har lang transport til sygehuset. To studier med anvendelse af ugentlig Bortezomib dosering (dag 1, 8, 15 og 22) i et 5 ugers MPV regime har vist sammenlignelig respons, PFS og OS med det oprindelige MPV regime med 2 ugentlige administrationer af Bortezomib (18,19). I det ene studie ændredes regimet ved et amendment i forløbet af studiet fra et regime med Bortezomib x 2 ugentlig til x 1 ugentlig, og patienterne med Bortezomib x 1 ugentlig havde samme respons og PFS (20). Dette skyldes formentlig, at den kumulative indgivne dosis af Bortezomib var den samme pga. færre dosisreduktioner og færre ophør af Bortezomib som følge af neuropati gener (20). Behandlingsregime med ugentlig indgift af Bortezomib kan derfor generelt anbefales anvendt.

Der er publiceret anbefalinger til dosismodifikationer af MPV i forhold til en given patients alder, performancestatus og konkurrerende lidelser, se bilag 4.

Behandling med MPV er sammenlignet med VTP (Bortezomib-Thalidomid-Prednisolon) i et studie af Mateos et al (18). Der var ingen forskel i respons, 3 års PFS og 3 års OS. Derimod var bivirkningsprofilen forskellig og mere udtalt i gruppen af patienter behandlet med VTP. Patienter behandlet med MPV havde flere infektioner og mere knoglemarvspåvirkning, hvorimod patienter behandlet med VTP havde flere kardielle komplikationer.

Fire medikaments kombinationsregimer med VMPT efterfulgt af VT (Bortezomib-Thalidomid) vedligeholdelsesbehandling har vist en øget PFS sammenlignet med MPV (19). Nylig opfølgning på studiet har vist forlænget overlevelse for de patienter, som blev behandlet med VMPT + VT vedligeholdelse vs. MPV alene uden vedligeholdelse (5 års overlevelse 59,3% vs. 45,9%) (21). Hvorvidt den forbedrede overlevelse skyldes 4-stof induktionsbehandlingen eller vedligeholdelsesbehandlingen med VT er uvist.

### **Melphalan-Prednisolon-Bortezomib (MPV)(I<sub>1</sub>) versus Melphalan-Prednisolon-Thalidomid (MPT) (I<sub>2</sub>)**

Der foreligger ikke randomiserede studier med sammenligning af MPV og MPT. Der er foretaget en retrospektiv case-matched opgørelse af data fra 6 europæiske randomiserede studier (22), hvor data fra 4 MPT studier (5,6,8,9) og 2 MPV studier med ugentlig Bortezomib (18, 19) indgik. Data fra VISTA-studiet (13) og de 2 franske MPT-studier (3,4) var ikke tilgængelige. Studiet indeholder en retrospektiv analyse af 956 patienter over 65 år med identifikation af 590 case-matchedede patienter, hvoraf 294 patienter havde fået MPT og 296 MPV.

Komplet remission observeredes hos 21% behandlet med MPV vs. 13% ved MPT. Denne forskel var signifikant. Desuden observeredes med en median follow-up på 34 måneder en signifikant forlænget PFS (32,5 mdr. vs. 22,9 mdr.) og signifikant forlænget OS (79,7 mdr. vs. 45,1 mdr.) ved behandling med MPV. Gevinsten ved MPV var den samme i subgrupper bestemt efter køn, International Staging



System (ISS), nyrefunktion og performance status. For patienter over 75 år var forskellen dog ikke signifikant, men tendensen var den samme.

### Andre regimer

#### *Lenalidomid-holdige regimer (MPR og Len-Dex)*

Behandling med MP og Lenalidomid (MPR) har sammenlignet med MP vist forbedret responsrate, men ikke forbedret PFS (23). Hvis MPR efterfølges af Lenalidomid vedligeholdelse observeredes derimod en markant forlænget PFS i forhold til MP eller MPR induktions-behandling uden vedligeholdelse (31 mdr. vs. 13 mdr.). Der er dog ingen forskel i samlet overlevelse mellem de 3 behandlings-arme i studiet (23). Den forlængede PFS er forbundet med en højere livskvalitet for patienterne (24).

Behandling med Lenalidomid-Dexamethason (Len-Dex) er sammenlignet med MPT i et netop afrapporteret, randomiseret studie, kaldet FIRST-studiet. Studiet er endnu ikke endelig publiceret, men data fra FIRST-studiet præsenteredes ved den amerikanske ASH kongres december 2013 (25). Studiet sammenlignede 3 behandlingsarme. Standard-armen bestod af 12 serier MPT. De 2 eksperimentelle behandlingsarme bestod af hhv. en arm med fikseret 18 serier Len-Dex og en arm med fortsat (continued) Len-Dex behandling indtil progressiv sygdom. Efter median opfølgning på 37 mdr. er der en 28% reduktion af risiko for progression eller død i armen med fortsat Len-Dex behandling i forhold til MPT-armen, hvilket er signifikant. Med hensyn til sekundære endepunkter, herunder responsgrader, findes den fortsatte Len-Dex behandling også mere effektiv end MPT. Opfølgning pågår for yderligere analyse af OS. Der afventes endelig publikation af data.

#### *Cyclophosphamid-Thalidomid-Dexamethason (CTDa)*

Behandling med 3-stof kombinationsbehandling med peroral Cyclophosphamid, Thalidomid og Dexamethason (CTDa) er sammenlignet med konventionel Melphalan og Prednisolon i et britisk randomiseret studie (26). CTDa regimet bestod af tablet Cyclophosphamid 500 mg x 1 ugentlig, Thalidomid 50 mg daglig stigende med 50 mg daglig hver 4. uge til max 200 mg daglig, og Dexamethason 20 mg daglig dag 1-4 og dag 15-18. Startdosis af Thalidomid og Dexamethason var reduceret i forhold til det CTD regime, som anvendtes som induktions-behandling hos yngre forud for stamcellehøst i det parallelle britiske CTD vs. VAD studie – derfor fik regimet betegnelsen CTDa, hvor det lille a indikerer attenuated.

CTDa var forbundet med højere responsrater end konventionel Melphalan og Prednisolon, men der var ingen forskel i PFS eller OS (26). CTDa viste en trend for bedre PFS og OS i gruppen af patienter med ikke-højrisiko cytogenetik, men dette var ikke signifikant. CTDa regimet var forbundet med højere forekomst af venøs tromboembolisk sygdom og neuropati. Der er således ikke dokumentation for behandlingsfordel ved valg af CTDa frem for MP.

#### *Bendamustin-Prednisolon*

Et mindre randomiseret studie har vist, at Bendamustin-Prednisolon (Benda-P) medførte højere rate af komplet respons (CR) end MP (32 % vs. 13 %) og signifikant forlænget tid til treatment failure (TTF) (14 vs. 10 mdr.), men der var ingen forskel i OS (32 vs. 33 mdr.) (27). Såvel Bendamustin (150 mg/m<sup>2</sup> dag 1 og dag 2) og Melphalan (15 mg/m<sup>2</sup> dag 1) blev givet intravenøst. Alene 131 patienter blev randomiseret i studiet, hvorfor risiko for såvel type 1 og type 2 fejl bør iagttages. Den høje rate af CR indikerer, at bendamustin er et aktiv cytostatikum ved myelomatose. Bendamustin er ikke neurotokisk og Benda-P kan derfor specielt overvejes hvor præ-eksisterende neuropati hos patienten gør behandling med Thalidomid (MPT) eller Bortezomib (MPV) uegnet. Bendamustin kan alene gives intravenøst, hvilket gør regimet mere belastende end konventionel MP, og

der er ikke evidens for, at Benda-P forlænger den samlede overlevelse frem for MP.

### **Vedligeholdelsesbehandling**

Flere studier har undersøgt værdien af vedligeholdelses behandling med Thalidomid, Bortezomib, Lenalidomid, Prednisolon eller interferon- $\alpha$  efter primær behandling.

I det britiske studie medførte vedligeholdelsesbehandling med Thalidomid 50-100 mg daglig versus ingen vedligeholdelse en forlænget PFS men ingen forskel i OS (28). I studiet observeredes hos patienter med højrisiko cytogenetik faktisk forkortet overlevelse hos de patienter, som fik vedligeholdelse med Thalidomid.

Vedligeholdelse med kombineret Bortezomib-Thalidomid forudgået af induktionsbehandling med Melphalan-Prednisolon-Thalidomid-Bortezomib medførte forlænget PFS og OS sammenlignet med ingen vedligeholdelse (19,21). I studiet var kontrolgruppens induktionsbehandling med Melphalan-Prednisolon-Bortezomib dog også anderledes, og det er derfor uvist om den forbedrede PFS og OS kunne tilskrives vedligeholdelsesbehandlingen med Bortezomib-Thalidomid eller den mere intensive 4-stof induktionsbehandling.

Vedligeholdelse med Lenalidomid medfører markant forlænget PFS, men ikke forlænget OS (23). Disse data antyder, at overlevelsen efter recidiv er kortere for patienter, der får vedligeholdelses behandling med Lenalidomid.

Vedligeholdelsesbehandling med Prednisolon 50 mg hver anden dag har i et studie vist forlænget PFS (14 mdr. versus 5 mdr.) sammenlignet med vedligeholdelse med Prednisolon 10 mg hver anden dag (29). Der var i studiet grænsesignifikant forlænget overlevelse i armen med Prednisolon 50 mg hver anden dag ( $p=0,05$ ). Studiet inkluderede en blanding af yngre og ældre patienter, median alder 62 år, hvor ingen havde fået højdosis kemoterapi som led i induktionsbehandlingen. I begge behandlingsarme observeres forekomst af  $>3$  grad bivirkninger hos 25%, herunder de forventelige gener med myalgier, muskelsvaghed, ødemer, cushingoid udseende og psykiske gener. På grund af bivirkningsprofilen vurderes Prednisolon i den testede dosis mindre egnet som vedligeholdelsesbehandling.

Vedligeholdelsesbehandling med interferon- $\alpha$  kan også forlænge PFS, men har i flere studier ikke medført forlænget OS (30,31). I metaanalyse af gennemførte studier findes dog holdepunkt for en forlænget overlevelse ved vedligeholdelsesbehandling med interferon- $\alpha$  på ca. 7 måneder (31). Behandling med Interferon- $\alpha$  er forbundet med en del bivirkninger, herunder specielt fatigue og væggtab. Hos ca. en tredjedel af patienter må behandlingen ophøre pga. bivirkninger. Vedligeholdelsesbehandling med Interferon- $\alpha$  har derfor ikke vundet særlig indpas.

#### **6.1.2 Værdier og præferencer**

RADS finder det vigtigt, at der er langtidserfaring med brugen af de rekommanderede lægemidler.

Patientforeningen, Dansk Myelomatose Forening, angiver at effekten skal vurderes med fokus på PFS og OS, samt balancere i forhold til bivirkningsprofil, herunder særligt de neurotoksiske bivirkninger.



### **6.1.3 Compliance/convenience**

**Ved systematisk gennemgang af compliance/convenience-relaterede aspekter ved** behandling af behandlingsnaive myelomatose patienter, der er behandlingskrævende og ikke kandidater til højdosis kemoterapi med stamcelle støtte, vurderer RADS, at der er fagligt begrundede forskelle, der medfører præference for én af præparatkombinationerne frem for en anden.

### **6.1.4 Patientsikkerhed**

Ved systematisk gennemgang af patientsikkerhedsmæssige aspekter ved behandling af behandlingsnaive myelomatose patienter, der er behandlingskrævende og ikke kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, vurderer RADS, at der er fagligt begrundede forskelle, der medfører præference for én af præparatkombinationerne frem for en anden.

I valget af behandling lægger RADS størst vægt på effekten, da behandlingssvigt er forbundet med alvorlige risici. Alvorlige bivirkninger, eksempelvis neuropati skal tages til efterretning.

Vedrørende yderligere information om bivirkninger henvises til bilag 5.

Anbefalinger vedrørende trombose profylakse ved anvendelse af behandlinger hvori indgår Thalidomid, Lenalidomid eller Pomalidomid findes i bilag 6.

Til behandling med Thalidomid, Lenalidomid og Pomalidomid er knyttet et risikominimeringsprogram på grund af lægemidlernes teratogene effekt.

### **6.1.5 Konklusion vedr. lægemidlerne**

Ud fra litteraturgennemgangen konkluderer RADS, at der ved behandling af behandlingsnaive myelomatose patienter, der er behandlingskrævende og ikke kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte er evidens for, at 3-stof kombinationsregimer med MPT og MPV er mere effektive end MP og forlænger overlevelsen.

Der mangler prospektive, randomiserede studier, som direkte sammenligner MPV og MPT. Et stort retrospektivt, case-matched studium (22) har givet holdepunkter for, at MPV er mere effektiv, giver længere sygdomskontrol og samlet overlevelse end MPT.

RADS konkluderer, at der ved valg af behandling til behandlingsnaive myelomatose patienter, der er behandlingskrævende og ikke kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, anbefales:

- MPV er 1. valg til primær behandling.
- MPT er 2. valg til primær behandling.
- MP er 3. valg til primær behandling.
- Det anbefales, at valg af behandling og behandlingsdoser sker ud fra hensynstagen til risikofaktorer knyttet til myelomatose sygdommen (nyrepåvirkning, forekomst af adverse cytogenetiske forandringer), patientens ko-morbiditet og medicinske anamnese (tidligere eller aktuell tromboembolisk sygdom, eksisterende polyneuropati, skrøbelighed (fit vs. non-fit patient)) og patientens livssituation og præferencer (lang transport til sygehus). I forhold til patientens almentilstand anbefales justering af behandlingsdoser som foreslået i bilag 4.

- Ved behandling med et Bortezomib-holdigt regime anbefales herpes virus profylakse (SPC).
- Ved behandling med et Thalidomid-holdigt regime anbefales trombose profylakse (SPC), se bilag 6.
- Behandling med Cyclophosphamid i stedet for Melphalan anbefales ved neutropeni  $< 1.0 \times 10^9/L$  eller trombocytopeni  $< 75 \times 10^9/L$ , idet Cyclophosphamid giver korterevarende myelosuppression.
- Bendamustin-Prednisolon kan vælges til patienter med præ-terapeutisk neuropati, som gør behandling med Bortezomib og Thalidomid uegnet, og hvor behandling med Melphalan vurderes uegnet.
- Værdien af vedligeholdelsesbehandling med Thalidomid, Bortezomib eller Lenalidomid er ikke endelig klarlagt og kan generelt ikke anbefales.

Historisk

## **Myelomatosepatienter med relaps/refraktær behandlingskrævende sygdom, hvor primær behandling ikke kan gentages (relaps/refraktær behandling) (P<sub>2</sub>)**

### **6.2.1 Effekt og bivirkninger**

#### **Thalidomid + dexamethason (I<sub>4</sub>)**

Thalidomid har været anvendt til behandling af relaps og/eller refraktær myelomatose siden slutningen af 90'erne. Glasmacher et al har lavet en metaanalyse af 42 fase 2 studier med 1.629 patienter behandlet med monoterapi thalidomid (32). Metaanalysen fandt en respons rate ( $\geq$  partiel respons) på knap 30%, 1-års event-free overlevelse (EFS) på 35%, median EFS på 12 mdr., 1-års overlevelse på 60% og median overlevelse på 14 mdr., se bilag 7. De hyppigste bivirkninger til behandling med thalidomid monoterapi var somnolens, forstoppelse, perifer neuropati og svimmelhed, som blev observeret hos henholdsvis 54%, 56%, 28% og 22% af patienterne. Der var primært tale om grad 1-2 toksicitet, sjældnere grad 3-4. Incidensen af venøs tromboembolier var mindre end 5%. I 34 af de 42 studier blev det rapporteret at 13,5% af patienterne ophørte med behandlingen på grund af toksicitet.

Et randomiseret non-inferiority studie af Yakoub-Agha et al sammenlignede 2 doser af Thalidomid (100 mg versus 400 mg) til patienter med relaps af myelomatose (33). I studiet indgik i alt 400 patienter, se bilag 7.

Der var en højere respons rate ( $\geq$  partiel respons) for patienter behandlet med 400 mg Thalidomid, men ingen forskel i PFS og OS. Hyppigheden af toksicitet i form af forstoppelse, somnolens og perifer neuropati var højere i gruppen af patienter behandlet med 400 mg thalidomid. Der blev ikke rutinemæssigt anvendt trombose profylakse, hyppigheden af venøs tromboemboli var 6% og 7% i 100 mg og 400 mg gruppen. Reduktion af thalidomid dosis på grund af toksicitet var hyppigere i 400 mg gruppen end i 100 mg gruppen, henholdsvis 65% vs. 14%. I behandlingsuge 48 fik 62% af patienterne i 100 mg gruppen fortsat den initiale dosis thalidomid, mens det kun var 27% i 400 mg gruppen. Der var ikke forskel i antallet af patienter i de to grupper, som ophørte med behandlingen på grund af toksicitet. Konklusion var, at højere doser af thalidomid er behæftet med øget toksicitet uden øget effektivitet.

OPTIMUM studiet sammenlignede 3 forskellige doser af thalidomid (100, 200 og 400 mg) med dexamethason (34). I studiet indgik 499 patienter, se bilag 7. Der var ingen forskel på respons rate ( $\geq$  partiel respons) i de fire grupper efter 24 og 48 uger, ej heller forskel i TTP, EFS og OS mellem dexamethason gruppen og de tre thalidomid grupper.

Hyppigheden og sværhedsgraden af perifer neuropati steg med stigende thalidomid dosis, det samme var gældende for antallet af grad 3 og 4 bivirkninger. Der var ingen forskel i hyppigheden af venøs tromboemboli mellem thalidomid og dexamethason grupperne. I studiet indgik ikke rutinemæssig trombose profylakse.

Thalidomid dosis blev reduceret på grund af toksicitet, den gennemsnitlige dosis af thalidomid var 100 mg/dag, 198 mg/dag og 256 mg/dag i de tre thalidomid grupper. Mellem 12-18% af patienterne ophørte med behandlingen på grund af toksicitet, færrest i gruppen behandlet med 100 mg Thalidomid.

En subgruppeanalyse viste, at Thalidomid var bedre end Dexamethason hos patienter yngre end 65 år, patienter behandlet med 2 til 3 tidligere behandlingsregimer, patienter med ISS 1 og 2, patienter med lavt beta-2-mikroglobulin niveau og patienter med favorable cytogenetik (ikke kromosom 17 deletion eller

translokation(4;14)). OPTIMUM studiet viste, at høje Thalidomid doser medfører øget toksicitet uden sikker øget effektivitet. Thalidomid var mere effektivt end Dexamethason til specifikke subgrupper.

Et nordisk studie af Hjorth et al har sammenlignet Thalidomid-Dexamethason (TD) med Bortezomib-Dexamethason (VD) i en gruppe af myelomatosepatienter med progression og Melphalan refraktær sygdom (35). Det var estimeret, at 300 patienter skulle indgå i studiet, men på grund af dårlig rekruttering lukkede studiet efter inklusion af 131 patienter, se bilag 7.

Der var ingen forskel i responsrate ( $\geq$  partiel respons), PFS og OS. Men tid til respons var kortere for patienter behandlet med VD.

Sensorisk og motorisk neurotoksicitet var hyppigere hos patienter behandlet med VD (grad 1-4, 46% vs. 94%), men der var ingen betydende forskel i livskvalitetsundersøgelsen af de to grupper.

Et randomiseret fase 3 studie af Garderet et al har sammenlignet Thalidomid-Dexamethason (TD) med Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason (VTD) som relaps behandling til patienter primært behandlet med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (36). Der deltog 269 patienter i studiet, se bilag 7.

Patienter behandlet med VTD havde bedre responsrate, længere TTP, længere PFS, men der var ingen forskel i 24 mdrs. overlevelse.

Toksicitet som perifer neuropati og trombocytopeni var hyppigere i VTD gruppen, mens der ikke var forskel på hyppigheden af f. eks. forstoppelse, tromboemboli og træthed. Henholdsvis 9% og 28% af patienter i TD og VTD gruppen ophørte med behandlingen på grund af toksicitet.

### **Bortezomib + dexamethason (I<sub>5</sub>)**

I APEX studiet blev 669 patienter, med relaps af myelomatose og tidligere behandlet med 1 til 3 behandlingsregimer, behandlet med Bortezomib eller Dexamethason, se bilag 7 (37,38). Ved progression kunne patienter behandlet med Dexamethason alene behandles med Bortezomib i et ledsagende studie. Patienter behandlet med Bortezomib havde en højere respons rate ( $\geq$  partiel respons), længere TTP og længere OS. I alt 44% af patienterne i Dexamethason gruppen blev behandlet med Bortezomib ved progression.

Patienter behandlet med Bortezomib havde en højere hyppighed af toksicitet så som fx diarre, kvalme, træthed, forstoppelse, perifer sensorisk neuropati, herpes zoster og trombocytopeni. Der var primært tale om grad 1 og 2 toksicitet, kun få patienter med grad 3 og stort set ingen patienter med grad 4. Mht. perifer neuropati oplevede 51% af patienterne med  $\geq$  grad 2 symptomer en bedring efter ophør med Bortezomib behandling, hvor symptomerne stort set forsvandt hos mere end 90% af patienterne. Henholdsvis 37% og 29% stoppede med behandlingen på grund af en eller anden grad af toksicitet.

Livskvalitetsdata for patienter i APEX studiet var betydelig bedre for de patienter der blev behandlet med Bortezomib (39). Tidligere behandlings regimer havde ingen betydning for den overlegne effekt af Bortezomib i forhold til Dexamethason (40).

En subgruppeanalyse af data fra APEX studiet viste, at patienter ældre end 65 år, patienter behandlet med mere end 1 tidligere regime, patienter med ISS 2 og 3 samt patienter der var refraktær overfor tidligere behandling havde bedre effekt af Bortezomib end Dexamethason. Der var højere responsrater, længere TTP og procentdelen af patienter i live efter 1 år var højere (41).

Data fra APEX studiet er også blevet analyseret med henblik på betydningen af nyreinsufficiens og effekt af Bortezomib (42). Respons rate ( $\geq$ PR), tid til respons,

TTP og OS for patienter behandlet med Bortezomib var uafhængig af nyreinsufficiens. Der var heller ikke betydende forskel i toksicitet.

Et studie af Orlowski et al har sammenlignet Bortezomib (V) med Bortezomib og Pegyleret Liposomal Doxorubicin (V-PLD) til patienter med relaps og/eller refraktær myelomatose behandlet med mindst et behandlingsregime (43). 646 patienter blev inkluderet i studiet, se bilag 7.

Der var ingen forskel i respons rate ( $\geq$  partiel respons). Der var en længere TTP, PFS og OS for patienter behandlet med V-PLD. Grad 3 og 4 toksicitet var højere i V-PLD gruppen – primært knoglemarvssuppression og mave- tarmsymptomer. Ligeledes var hyppigheden af stomatit og hand-foot syndrom højere i V-PLD gruppen.

En subgruppeanalyse har vist, at den bedre effekt (TTP) af V-PLD i forhold til V var uafhængig af om patienten tidligere var behandlet med Thalidomid eller Lenalidomid (44).

### **Lenalidomid + dexamethason(I<sub>6</sub>)**

MM-009 og MM-010 er 2 studier der undersøger Lenalidomid-Dexamethason (RD) vs. placebo-Dexamethason (D) til myelomatosepatienter med relaps eller refraktær sygdom efter mindst én tidligere behandling (45,46). I MM-009 indgik 353 patienter og i MM-010 351 patienter, se bilag 7.

Patienter behandlet med RD have højere responsrater ( $\geq$  partiel respons), længere TTP og længere OS i begge studier.

Der var ingen forskel på de hyppigste grad 3 og 4 ikke-hæmatologiske bivirkninger; træthed, søvnløshed, diarre, forstoppelse, muskelkramper, kvalme, infektion og rysten. Mens den hyppigste hæmatologiske toksicitet hos patienter behandlet med RD var neutropeni. I begge studier var der en højere hyppighed af tromboemboliske hændelser i RD gruppen.

I MM-009 udgik henholdsvis 19,8% og 10,2% på grund af toksicitet, mens 8,8 % af patienterne i begge grupper i MM-010 ophørte med behandlingen.

En subgruppeanalyse af data fra MM-009 og MM-010 studierne med fokus på effekten af RD ved første relaps viste, at RD var mere effektiv (højere responsrate, længere TTP, PFS, OS og uændret toksicitet) når regimet blev anvendt ved første relaps sammenlignet med senere relaps (47).

En anden subgruppeanalyse af data fra MM-009 og MM-010 har vist at patienter, der opnår  $\geq$  partiel respons, har fordel af at fortsætte med RD frem til sygdomsprogression. En multivariat analyse indeholdende oplysninger om antal af tidligere behandlingsregimer, beta-2-mikroglobulin og Durie-Salmon stadie viste, at fortsat behandling med RD øgede denne patientgruppes overlevelse (48).

I analyse af data fra MM-009 og MM-010 med henblik på betydningen af nyreinsufficiens indgik 353 patienter behandlet med RD, 243 (71%) med estimeret creatinin clearance  $\geq$  60 ml/min, 82 (24%) patienter med creatinin clearance  $\geq$  30 ml/min og  $<$  60 ml/min, samt 16 (5%) patienter med creatinin clearance  $<$  30 ml/min (49). Der var ingen forskel i respons rate, TTP og PFS. Patienter med en creatinin clearance  $<$  60 ml/min havde en kortere overlevelse. Mht. toksicitet var der ikke nogen betydende forskel, men en større del af patienterne med nedsat nyrefunktion havde behov for dosisreduktion af Lenalidomid på grund af toksicitet.

### **Direkte sammenligninger**

MM-009 og MM-010 viste, at TTP og OS er længere ved behandling med Lenalidomid-Dexamethason end placebo-Dexamethason (44,46). I det nordiske studie af Hjorth et al (35) viste en sammenligning af Thalidomid-Dexamethason med Bortezomib-Dexamethason ingen forskel i PFS og OS. Men resultat er behæftet med statistisk usikkerhed, idet studiet lukkede for inklusion før det beregnede antal nødvendige patienter var inkluderet.

Studiet af Garderet et al (36) viser, at tillæg af Bortezomib til TD øger TTP men ingen forskel i OS, mens resultater fra Orłowski et al (43) viser at tillæg af PLD til Bortezomib øger TTP og OS men med betydelig toksicitet.

### **Indirekte sammenligninger**

Resultater fra indirekte sammenligninger af medicinske studier skal tages med stort forbehold. Det vil være forskellige patientpopulationer fx med hensyn til tidligere behandlinger, alder, ko-morbiditet, sygdomsstadie, muligvis forskellige kriterier for progression, samt diverse andre faktorer som har stor betydning ved vurdering af effekten af en medicinsk behandling.

Der er ikke publiceret studier med sammenligning af Thalidomid-Dexamethason vs. Dexamethason eller Bortezomib-Dexamethason vs. Dexamethason, men det ser ud til at effekten af Thalidomid og Bortezomib bedres ved kombination med Dexamethason. Der er i dag konsensus om, at Thalidomid og Bortezomib altid anvendes i kombination med Dexamethason.

Der er ingen studier, der sammenligner Thalidomid-Dexamethason vs. Lenalidomid-Dexamethason eller Bortezomib-Dexamethason vs. Lenalidomid-Dexamethason. Men ud fra ovennævnte studier og ovennævnte forbehold ser det ud til, at der er en længere TTP for Lenalidomid-Dexamethason, men ingen sikker forskel i overlevelse.

### **6.2.2 Værdier og præferencer**

RADS finder det vigtigt, at der er langtidserfaring med brugen af de rekommanderede lægemidler.

RADS finder det vigtigt, at alle patienter med sygdomsprogression af myelomatose og ophørt effekt af primær behandling har mulighed for at blive behandlet med både Thalidomid, Lenalidomid og Bortezomib i kombination med Dexamethason og +/- traditionel kemoterapi i deres sygdomsforløb. Patientforeningen, Dansk Myelomatose Forening, angiver at effekten skal vurderes med fokus på PFS og OS, samt balancerer med de neurotoksiske bivirkninger. Øvrige bivirkninger kan håndteres.

### **6.2.3 Compliance/convenience**

Ved systematisk gennemgang af compliance/convenience-relaterede aspekter ved behandling med Thalidomid, Lenalidomid og Bortezomib i kombination med Dexamethason og +/- traditionel kemoterapi vurderer RADS, at der er fagligt begrundede forskelle, der medfører præference for et af præparaterne frem for et andet.

Thalidomid og Lenalidomid er peroral behandling, mens Bortezomib administreres intravenøst eller subkutant. Thalidomid og Lenalidomid gives som en ambulant behandling enten kontinuerligt for Thalidomid eller i serier af 21 dage hver 4. uge for Lenalidomid. Dette betyder, at den enkelte patient skal møde til ambulant kontrol hver 4. uge. Derimod gives Bortezomib som intravenøst eller subkutan injektion dag 1, 4, 8 og 11 hver 3. uge, hvilket medfører hyppigere ambulante



besøg, 2 gange om ugen i 2 uger og herefter 1 uges pause. Tillæg af Dexamethason eller traditionel kemoterapi vil sjældent medføre yderligere ambulante besøg.

For den enkelte patient kan et peroralt regime med færre hospitalsbesøg være at foretrække frem for et intravenøst eller subkutant regime, f.eks. ældre patienter med nedsat funktionsniveau.

Toksicitet fra tidligere kemoterapeutiske regimer kan have betydning for den enkelte patient, når det rette relaps/refraktær regime skal vælges. Eksempelvis har Thalidomid og Bortezomib kendt toksicitet i form af neuropati, og skal derfor anvendes med forsigtighed, såfremt patienten har en eksisterende neuropati. Da denne toksicitet ikke er beskrevet ved Lenalidomid, vil dette præparat være mere anvendeligt i sådanne tilfælde.

Thalidomid og Bortezomib kan anvendes ved nedsat nyrefunktion uden dosis reduktion, hvorimod Lenalidomid skal dosis reduceres under hensyntagen til creatinin clearance.

#### **6.2.4 Patientsikkerhed**

Ved systematisk gennemgang af patientsikkerhedsmæssige aspekter ved behandling med Thalidomid, Lenalidomid og Bortezomib i kombination med Dexamethason og +/- traditionel kemoterapi vurderer RADS, at der er fagligt begrundede forskelle, der medfører præference for et af præparaterne frem for et andet.

I valget af behandling lægger RADS størst vægt på effekten, da behandlingssvigt er forbundet med alvorlige risici. Alvorlige bivirkninger, som eksempelvis neuropati, skal tages til efterretning.

Vedrørende yderligere information om bivirkninger henvises til bilag 5.

Anbefalinger vedrørende trombose profylaktisk behandling ved anvendelse af Thalidomid, Lenalidomid og Pomalidomid findes i bilag 6.

Til behandling med Thalidomid, Lenalidomid og Pomalidomid er knyttet et risikominimeringsprogram på grund af lægemidternes teratogene effekt.

#### **6.2.5 Konklusion vedr. lægemidlerne**

Ud fra litteraturgennemgangen konkluderer RADS, at ved behandling af myelomatose patienter med relaps/refraktær behandlingskrævende sygdom, og hvor primær behandling ikke kan gentages, findes der på nuværende tidspunkt ikke dokumentation for, at en af kombinationerne Thalidomid + Dexamethason, Bortezomib + Dexamethason og Lenalidomid + Dexamethason effektmæssig er overlegen i forhold til de andre. Det vurderes, at tillæg af Bortezomib til Thalidomid-Dexamethason eller Pegyleret Liposomal Doxorubicin til Bortezomib kan have betydning for effekten, men er behæftet med betydelig toksicitet.

RADS anbefaler, at alle patienter med sygdomsprogression af myelomatose og ophørt effekt af primær behandling skal tilbydes behandling med Thalidomid, Lenalidomid og Bortezomib i kombination med Dexamethason og +/- traditionel kemoterapi i deres sygdomsforløb efter primær behandling.

RADS mener følgende forhold skal tages i betragtning ved valg af behandling og anbefaler at den behandlende læge vurderer:

1. om patienten er refraktær overfor det pågældende præparat før behandlingsstart, idet Thalidomid, Bortezomib og Lenalidomid kan være anvendt som en del af primær behandling.
2. om patienten har neuropati (sensorisk eller senso-motorisk) eller neuropatisk smerte. I disse tilfælde vil Lenalidomid være førstevalgspræparat frem for Thalidomid og Bortezomib.
3. patientens nyrefunktion. Såfremt denne er kronisk nedsat vil Thalidomid eller Bortezomib være førstevalgspræparat frem for Lenalidomid. Ved akut indsættende nyreinsufficiens på grund af sygdomsprogression foretrækkes Bortezomib frem for Thalidomid.
4. patientens knoglemarvsfunktion. Ved pancytopeni på grund af tidligere kemoterapeutiske behandlinger kan Thalidomid være førstevalgspræparat frem for Lenalidomid og Bortezomib.
5. om det vil gavne patienten bedst med et peroralt eller subkutant behandlingsregime. Subkutant behandlingsregime kræver hyppigere fremmøde.

Historisk

## **Myelomatose patienter med behandlingskrævende sygdom som tidligere er behandlet med alkylerende kemoterapi og er refraktær eller relaps og refraktær overfor Thalidomid, Lenalidomid og Bortezomib. (P<sub>3</sub>)**

### **6.3.1 Effekt og bivirkninger**

I et studie af Leleu et al blev 84 patienter med progression af myelomatose og refraktære overfor Lenalidomid og Bortezomib behandlet med Pomalidomid 4 mg i 21 af 28 dage eller Pomalidomid 4 mg i 28 af 28 dage. Begge patientgrupper fik Dexamethason 40 mg x 1 ugentligt og blev behandlet frem til sygdomsprogression eller toksicitet (50). Patienternes median alder var 60 år (range 42-82 år).

Der var ingen forskel i overall respons rate ( $\geq$  partiel respons 35% vs. 34%), median tid til respons for begge grupper var 1,8 mdr. og varighed af respons var 6,4 og 8,3 mdr. Der var ingen forskel på TTP, OS og toksicitet. Efter 12 måneder havde 28% af patienterne fortsat ikke tegn på sygdomsprogression, og henholdsvis 57% og 44% var fortsat i live efter 12 og 18 måneder.

Alle patienter var i trombose profylaktisk behandling efter den behandlende læges bedste valg, 70% fik trombocyt aggregationshæmmer, 40,5% LMWH og 14% vitamin K antagonist. 4 % af patienterne i behandling med acetylsalicylsyre udviklede en DVT.

I et fase 3 studie deltog 455 myelomatosepatienter med sygdomsprogression og refraktær eller relaps og refraktær sygdom og tidligere behandlet med mindst to serier med Lenalidomid og Bortezomib, eller intolerance overfor Bortezomib. Patienterne blev randomiseret 2:1 til Pomalidomid 4 mg dag 1-21 +

Dexamethason 40 mg dag 1, 8, 15 og 22 (PD) eller Dexamethason monoterapi 40 mg dag 1-4, dag 9-12 og dag 17-20 (D) (51). Behandling blev gentaget hver 28. dag frem til sygdomsprogression eller toksicitet. Ved sygdomsprogression eller efter primære endemål (PFS) var nået, fortsatte 50% af patienterne behandlet med Dexamethason monoterapi med Pomalidomid monoterapi eller i kombination med Dexamethason.

Næsten halvdelen af patienterne var ældre end 65 år, 8% ældre end 75 år og omkring 60% var tidligere behandlet med Thalidomid.

Patienter behandlet med PD havde en højere respons rate ( $\geq$  partiel respons, 10% vs. 31%, Odds ratio 4,22,  $p < 0.0001$ ) og varigheden af respons (DOR) for de patienter, der opnåede mindst et partielt respons var henholdsvis 7,0 mdr. vs. 6,1 mdr. for PD og D. Patienter behandlet med PD havde længere TTP (4,7 vs. 2,1 mdr., Hazard ratio 0,46,  $p < 0.0001$ ), længere PFS (4,0 vs. 1,9 mdr., Hazard ratio 0,48,  $p < 0,0001$ ) og længere OS (12,7 vs. 8,1 mdr., Hazard ratio 0,74,  $p = 0,0285$ ).

De hyppigste grad 3 og 4 bivirkninger til PD var knoglemarvsinsufficiens i form af neutro- og trombocytopeni. Kun få patienter udgik af studiet på grund af bivirkninger, 26 ud af 242 behandlet med PD og 16 ud af 142 behandlet med Dexamethason monoterapi.

Antallet af tromboemboliske episoder var henholdsvis 2% og 1% i Pomalidomid-Dexamethason gruppen og Dexamethason gruppen. Alle patienter behandlet med Pomalidomid eller i høj risiko for tromboemboliske komplikationer var i tromboseprofylakse efter behandlende læges valg.

### **6.3.2 Værdier og præferencer**

RADS finder det vigtigt, at alle patienter med behandlingskrævende sygdom som tidligere er behandlet med alkylerende kemoterapi og er refraktær, eller relaps og refraktær overfor Thalidomid, Lenalidomid og Bortezomib bør vurderes med henblik på behandling med Pomalidomid-Dexamethason.

### **6.3.3 Compliance/convenience**

Til denne gruppe af patienter findes der ikke andre evidensbaserede behandlinger.

### **6.3.4 Patientsikkerhed**

Ved systematisk gennemgang af patientsikkerhedsmæssige aspekter ved behandling med Pomalidomid-Dexamethason vurderer RADS, at der på nuværende tidspunkt ikke findes evidens på samme niveau for andre behandlingsregimer til denne patientgruppe.

I valget af behandling lægger RADS størst vægt på effekten, da behandlingssvigt er forbundet med alvorlige risici. Bivirkninger og interaktioner vurderes som sekundære og afhjælpes gennem understøttende behandling og monitorering.

Vedrørende yderligere information om bivirkninger henvises til bilag 5.

Anbefalinger vedrørende trombose profylaktisk behandling ved anvendelse af Pomalidomid findes i bilag 6.

Til behandling med Pomalidomid er knyttet et risikominimeringsprogram på grund af lægemidlets teratogen effekt.

### **6.3.5 Konklusion vedr. lægemidlet**

Ud fra litteraturgennemgangen konkluderer og rekommanderer RADS, at alle patienter med behandlingskrævende sygdom, som tidligere er behandlet med alkylerende kemoterapi og er refraktær eller relaps og refraktær overfor Thalidomid, Lenalidomid og Bortezomib, bør vurderes med henblik på behandling med Pomalidomid-Dexamethason.

I fase 3 studiet af San Miguel (51) var alle patienter behandlet med Pomalidomid-Dexamethason tidligere behandlet med Lenalidomid og Bortezomib, og 57% med Thalidomid. 95% var refraktær overfor Lenalidomid, 79% overfor Bortezomib og 75% overfor begge lægemidler.

Af studiet (51) fremgår ikke i hvilken rækkefølge Thalidomid, Lenalidomid og Bortezomib har været anvendt i patienternes tidligere behandlingsforløb, dog rapporteres det, at patienter, der som sidste given behandling havde fået Lenalidomid, havde samme respons på behandlingen, som patienter med anden sidste given behandling. Overordnet var der ingen forskel i responsrater om patienten var refraktær overfor Lenalidomid eller overfor både Lenalidomid og Bortezomib.

Effekten af behandling med Pomalidomid-Dexamethason til ovenstående patient kategori ( $P_3$ ) vil formentlig ligne effekten fra fase 3 studiet (51), i det patient kategorien ligner den gruppe af patienter, der blev inkluderet i studiet. Da myelomatose patienter har en specifik sygdomsmarkør (M-komponent) i blod og/eller urin vil effekten af Pomalidomid-Dexamethason blive vurderet efter hver behandling af 4 ugers varighed og patienten vil ophøre med behandlingen ved tegn på sygdomsprogression.

### **7 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation**

Der henvises til *Algoritmen punkt 12* hvor population og patientantal er beskrevet, og nedenstående skemaer for hver patientpopulation.

#### **Behandlingskaskader**

De enkelte populationer (P<sub>0-3</sub>) er beskrevet i punkt 5.2 og punkt 12.

<b>7.1</b>	<b>P<sub>0</sub></b>	Efterlevelsesmål
VCD	Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason	100%

<b>7.2</b>	<b>P<sub>1</sub></b>	Efterlevelsesmål
1. valg: <b>MPV</b>	Melphalan + Prednisolon + Bortezomib	>70%
2. valg: <b>MPT</b>	Melphalan + Prednisolon + Thalidomid	12%
3. valg: <b>MP</b>	Melphalan + Prednisolon	8%
4. valg:	<10 % bliver p.g.a. høj alder eller ko-morbiditet efter en individuel klinisk vurdering behandlet med  Bendamustin + Prednisolon eller Cyclophosphamid + Prednisolon	<10%

<b>7.3</b>		
<b>P<sub>2</sub></b>		
<b>Bemærkninger og efterlevelsesmål</b>		
<p>Som udgangspunkt vil alle patienter skulle gennem behandling med regimer indeholdende hvert af de 3 lægemidler (Thalidomid, Bortzomib og Lenalidomid), når der er tegn på progression og primær behandling ikke længere er en mulighed. Lægemidler anvendt under tidligere behandling, som patienten er blevet refraktær overfor, skal undgås.</p> <p>I vurdering af lægemiddeløkonomien indgår alene lægemiddelprisen for henholdsvis Thalidomid, Bortezomib og Lenalidomid.</p> <p>Fordelingen af forbruget vil afhænge af lægemiddeløkonomien, idet der i hver enkel situation tages udgang i de nedenfor angivne patientpopulationer <b>P<sub>2A</sub></b> og <b>P<sub>2B</sub></b>, med henvisning til pkt. 6.2.5.</p>		
	Bemærkninger	Efterlevelsesmål
<b>P<sub>2A</sub>:</b> <b>TD, VD eller RD</b>	<p>Til patienter som tåler (se pkt. 6.2.5) og ikke er refraktære overfor behandling med Thalidomid, Bortezomib og Lenalidomid.</p> <p>Thalidomid + Dexamethason (TD), Bortezomib + Dexamethason (VD) og Lenalidomid + Dexamethason (RD) er ligeværdige.</p>	30%
<b>P<sub>2B</sub>:</b> <b>TD, VD eller RD</b>	<p>Til patienter som har været i behandling med 1 eller 2 af lægemidlerne Thalidomid, Bortezomib eller Lenalidomid og oplevet progression under denne behandling.</p> <p>Behandling med lægemidler (Thalidomid, Bortezomib eller Lenalidomid), hvor på patienten har oplevet progression, må ikke gentages.</p> <p>Patientens individuelle situation tages i betragtning i forhold til behandlingen, herunder:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toksicitet (bl.a. neurologiske bivirkninger)</li> <li>• Bivirkninger</li> <li>• Formulering af lægemidlet</li> <li>• Ko-morbiditet</li> </ul> <p>Thalidomid + Dexamethason (TD), Bortezomib + Dexamethason (VD) eller Lenalidomid + Dexamethason (RD) vælges individuelt ud fra de angivne bedømmelsespunkter.</p> <p>Såfremt 2 af de angivne lægemidler (Thalidomid, Bortezomib eller Lenalidomid) er lige anvendelige indgår lægemiddeløkonomien som udslagsgivende.</p>	70%

<b>7.4</b>	<b>P<sub>3</sub></b>	Efterlevelsesmål
<b>Pomalidomid</b>	Til patienter med myelomatose i progression, som tidligere er behandlet med alkylerende kemoterapi, og som er refraktær, eller relaps og refraktær overfor Thalidomid, Lenalidomid og Bortezomib.	100%

**Doseringskemaer**

De enkelte populationer (P<sub>0-3</sub>) er beskrevet i punkt 5.2 og punkt 12.



<b>7.5</b>	<b>P<sub>0</sub>, VCD regime</b> (Gennemsnitlig dosering af hvert aktivt indholdsstof i en cyklus. Gennemsnitlig legemsoverflade er 1,89 m <sup>2</sup> (53))
<b>VCD</b>	Regimets længde: 21 dage Inj. Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> s.c. dag 1,4,8 og 11 Inf. Cyclophosphamid 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. dag 1 og 8 Tbl. Dexamethason 40 mg dag 1,2,4,5,8,9,11 og 12  Regimet gentages hver 3. uge, i alt <b>3 cykli</b> .  Herefter Cyclophosphamid priming og perifer stamcellehøst (leukaferese) og afsluttende højdosis Melphalan med perifer stamcellestøtte.
<b>7.6</b>	<b>P<sub>1</sub>, regime</b> (Gennemsnitlig dosering af hvert aktivt indholdsstof i én cyklus. Gennemsnitlig legemsoverflade er 1,89 m <sup>2</sup> (53))
1. valg: <b>MPV</b>	Regimets længde: 35 dage Tbl. Melphalan 9 mg/m <sup>2</sup> dag 1-4 (dosis reduceres med 25 % ved nyrepåvirkning) Tbl. Prednisolon 100 mg dag 1-4 Inj. <b>Bortezomib</b> 1,3 mg/m <sup>2</sup> s.c. dag 1,8,15 og 22 Regimet gentages hver 5. uge, i alt <b>9 cykli</b> .  Hos patienter med særlig aktiv, symptomatisk sygdom kan det vælges at give første kur med Bortezomib 2 gange ugentlig (dag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32) i en 6 ugers serie.
2. valg: <b>MPT</b>	Regimets længde 42 dage Tbl. Melfalan 0,25 mg/kg (dog max 25 mg) dag 1-4 (Ved nyrepåvirkning reduceres dosis med 25 %) Tbl. Prednisolon 100 mg dag 1-4 Kapsel <b>Thalidomid</b> 50 mg dgl. kontinuerligt stigende til 100 mg dgl. afhængig af bivirkninger/tolerabilitet.  Gentages hver 6. uge indtil maksimalt respons og opnået plateaufase i 3 mdr. Gennemsnitligt antal cykli er estimeret til <b>8 cykli</b> .
3. valg: <b>MP</b>	Regimets længde 42 dage Tbl. Melfalan 0,25 mg/kg (dog max 25 mg) dag 1-4 (Ved nyrepåvirkning reduceres dosis med 25 %) Tbl. Prednisolon 100 mg dag 1-4  Gentages hver 6. uge indtil maksimalt respons og opnået plateaufase i 3 mdr. Gennemsnitligt antal cykli er estimeret til <b>8 cykli</b> .
4. valg:	<10% bliver p.g.a. høj alder eller komorbiditet efter en individuel klinisk vurdering behandlet med  Bendamustin + Prednisolon, individuelt tilpasset regime eller Cyclophosphamid + Prednisolon, individuelt tilpasset regime

<b>7.7</b>	<b>P<sub>2</sub>, regime</b> (Gennemsnitlig dosering af hvert aktivt indholdsstof i én cyklus. Gennemsnitlig legemsoverflade er 1,89 m <sup>2</sup> (53))
<b>TD</b> eller	Regimets længde 28 dage. Kapsel <b>Thalidomid</b> 50 mg dgl. stigende til 100 mg dgl. afhængig af bivirkninger / tolerabilitet i 28 dage. Tbl. dexamethason 40 mg dag 1-4  Gentages hver 4. uge til bedste respons og plateaufase i 3 mdr. Estimeret antal <b>cykli: 10.</b>
<b>VD</b> eller	Regimets længde 21 dage. Inj. <b>Bortezomib</b> 1,3 mg/m <sup>2</sup> s.c. dag 1,4,8 og 11 Tbl. dexamethason 20 mg dag 1,2,4,5,8,9,11 og 12  Gentages hver 3. uge til bedste respons og plateaufase i 3 mdr. Estimeret antal <b>cykli: 8.</b>
<b>RD</b>	Regimets længde 28 dage. Kapsel <b>Lenalidomid</b> 25 mg dgl. dag 1-21 af 28 dage Tbl. dexamethason 40 mg dag 1-4, 9-12 og 17-20 de første 4 serier, herefter dag 1-4  Gentages hver 4. uge frem til sygdomsprogression eller intolerable toksicitet.  Der kan vælges at give lavdosis Dexamethason i form af Tbl. Dexamethason 40 mg dag 1, 8, 15 og 22 hver 28. dag (52).  Estimeret antal <b>cykli: 12.</b>
<b>7.8</b>	<b>P<sub>3</sub>, regime</b>
<b>Pomalidomid</b>	Regimets længde 28 dage Kapsel Pomalidomid 4 mg 1 x dgl. dag 1-21 af 28 dage. Tbl. Dexamethason 40 mg dag 1,8,15 og 22  Gentages hver 4. uge frem til sygdomsprogression eller intolerable toksicitet. Estimeret antal <b>cykli: 6.</b>

### **Sammenligningsgrundlag**

*Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation:*  
Når RADS konklusioner vedr. lægemidlerne skal implementeres i lægemiddelrekommandationen, sker det efter følgende principper:

Konkrete lægemidler og produkter placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under.

<b>7.9</b>				
<b>Sammenligningsgrundlag, for lægemidlerne i P<sub>2</sub> for 1 års forbrug for 1 patient.</b>				
<b>I sammenligningsgrundlaget indgår alene de nedenfor nævnte lægemidler.</b>				
Lægemiddel	Formulering	Pakning	Antal pkn.	Kommentar
Bortezomib	Pulver til injektion 3,5 mg	1 hætteglas	32	1 hætteglas / infusion.
Thalidomid	Kapsel 50 mg	1 blister á 28 stk	20	
Lenalidomid	Kapsel 25 mg	1 blister á 21 stk	12	25 mg dosis anses som oftest anvendte dosis.

### **8 Behandlingskriterier**

Kriterierne for behandlingskrævende myelomatose fremgår af retningslinjerne for diagnostik og behandling af myelomatose, [www.myeloma.dk](http://www.myeloma.dk), se bilag 1.

### **9 Monitorering af effekten**

Patienten er i regelmæssig kontrol, hvor der specielt lægges vægt på respons, opretholdt sygdomskontrol, vurdering af bivirkninger og livskvalitet. Der henvises i øvrigt til [www.myeloma.dk](http://www.myeloma.dk), se bilag 2.

### **10 Skiftekrævier**

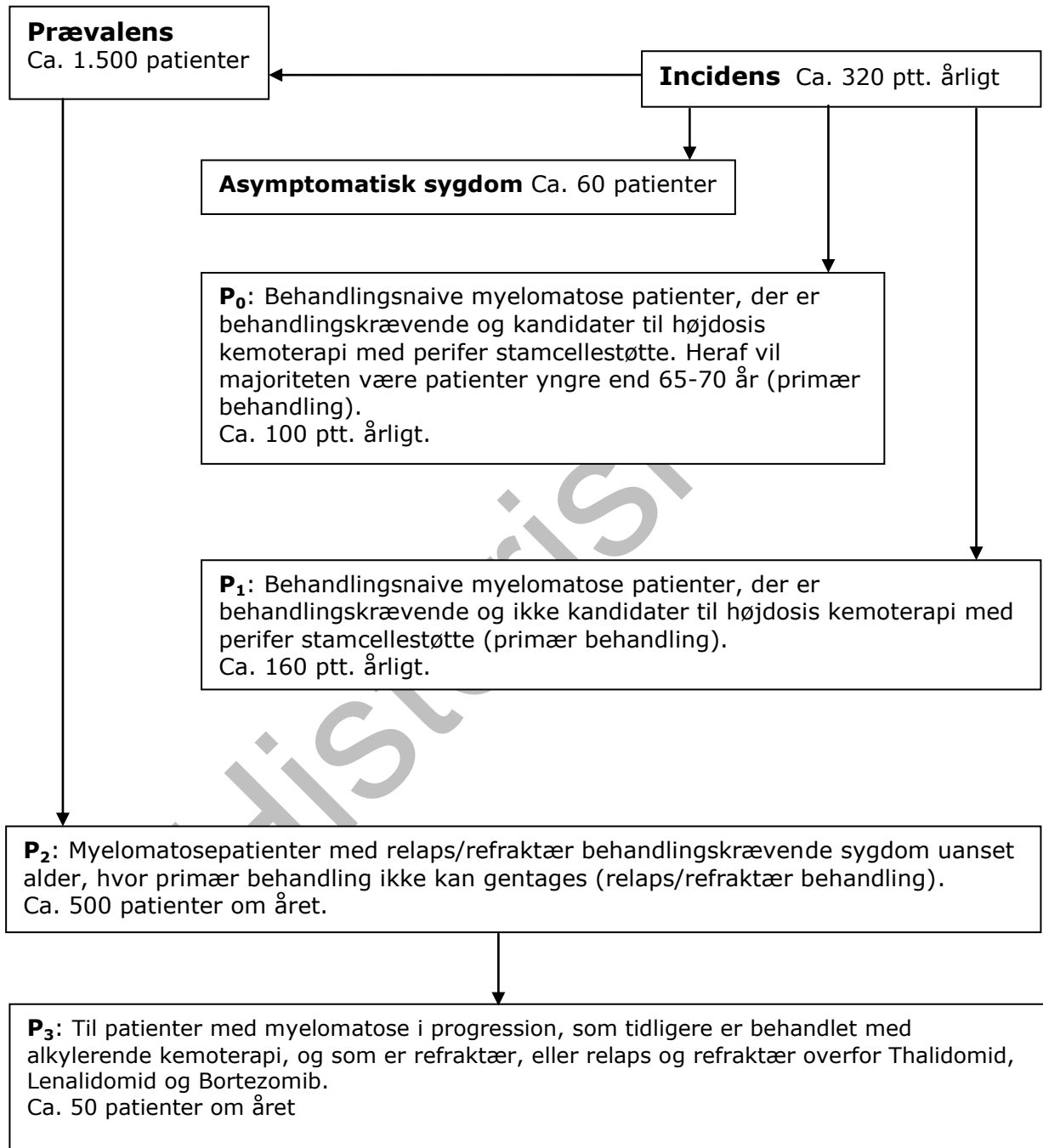
Sygdomsprogression under pågående behandling (refraktær sygdom), ved relaps og refraktær sygdom, defineret ved sygdomsprogression inden for 60 dage efter afsluttet behandling, eller sygdomsprogression mindre end 6 mdr. efter sidste behandling.

Herudover såfremt der er intolerable bivirkninger eller manglende compliance/convenience.

### **11 Seponeringskriterier/Behandlingsvarighed**

Afhængig af behandlingsregime er der forskel i seponeringskriterier og behandlingsvarighed, se Doseringssekema pkt. 7.

**12 Algoritme**



### **13 Monitorering af lægemiddelforbruget**

Vejledningen gælder alle nye patienter og patienter som skal skifte behandling.

Estimering af patientantal fremgår af algoritmen punkt 12.

I udgangspunktet vurderes alle patienter med henblik på at kunne indgå i behandlingsalgoritmen. Der vil dog altid være individuelle forhold som betyder, at behandlingen for den enkelte patient afviger, omend der i baggrundsnotatet er søgt at tage forbehold for disse patienter.

Monitoreringen forventes at foregå ved analysering af forbrugsdata, idet der ikke findes tilstrækkelige data i den eksisterende database for patienter med myelomatose.

### **14 Revurderingskriterier**

RADS anbefaler, at der sker en opdatering eller revurdering, når der er indtrådt ændringer, som skønnes at have væsentlig indflydelse på anvendelsen af lægemidlerne inden for terapiområdet, herunder når relevante nye stoffer er godkendt/nye studier foreligger/nye indikationer er godkendt.

Revurdering vil senest forekomme efter 3 år.

Historisk

## **15 Bilag**

- Bilag 1: Indikation for behandling
- Bilag 2: Monitorering af behandlingseffekt, responsvurdering og kriterier for recidiv
- Bilag 3: Oversigt over studier med MP, MPT og MPV
- Bilag 4: Skema for dosisreduktion
- Bilag 5: Bivirkninger
- Bilag 6: Tromboseprofylakse
- Bilag 7: Oversigt over studier med Thalidomid, Bortezomib og Lenalidomid
- Bilag 8A, 8B, 8C: Evidensniveau for de anvendte artikler.

## **16 Forkortelser**

ASH	American Society of Haematology
Benda-P	Bendamustin-Prednisolon
CR	Complete Responses
CTD	Cyclophosphamid-Thalidomid-Dexamethason
CTDa	Cyclophosphamid-Thalidomid-Dexamethason attenuated
D	Dexamethason
DMSG	Dansk Myelomatose Studie Gruppe (det faglige selskab)
DOR	Duration of response
DVT	Dyb Venøs Trombose
EFS	Event-Free Survival
GRADE	The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, <a href="http://www.gradeworkinggroup.org">www.gradeworkinggroup.org</a>
ISS	International Staging System
Len-Dex	Lenalidomid-Dexamethason
LMWH	lavmolekylært heparin
MP	Melphalan-Prednisolon
MPR	Melphalan-Prednisolon-Lenalidomid
MPT	Melphalan-Prednisolon-Thalidomid
MPV	Melphalan-Prednisolon-Bortezomib
OS	Overall survival / overlevelse
PFS	Progressionsfri Overlevelse
PICO	Population, Intervention, Comparator, Outcome
PLD	Peglyeret Liposomal Doxorubicin
R	Revlimid®, Lenalidomid
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin under Danske Regioner
RCT	Randomiseret Clinical Trial
RD	Lenalidomid-Dexamethason
SPC	Lægemidlets godkendte produktresume
TD	Thalidomid-Dexamethason
TTF	Time to Treatment Failure
TTP	Tid Til Progression
V	Velcade®, Bortezomib
VD	Bortezomib-Dexamethason
VMPT	Bortezomib-Melphalan-Prednisolon-Thalidomid
V-PLD	Bortezomib og Peglyeret Liposomal Doxorubicin
VT	Bortezomib-Thalidomid
VTD	Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason
VTP	Bortezomib-Thalidomid-Prednisolon
WHO	World Health Organisation



## **17 Referencer**

1. Lenhoff,S., Hjorth,M., Holmberg,E., Turesson,I., Westin,J., Nielsen,J.L., Wisloff,F., Brinch,L., Carlson,K., Carlsson,M. *et al.* Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study. Nordic Myeloma Study Group . Blood, 2000; 95:7-11.
2. Kumar,S.K., Rajkumar,S.V., Dispenzieri,A., Lacy,M.Q., Hayman,S.R., Buadi,F.K., Zeldenrust,S.R., Dingli,D., Russell,S.J., Lust,J.A. *et al.* 2008. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood, 2008; 111:2516-2520.
3. Facon, T., Mary, J.Y., Hulin, C., *et al.* Melphalan and Prednisone plus Thalidomide versus Melphalan and Prednisone alone or reduced-intensity autologous stem-cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06) a randomised trial. Lancet, 2007; 370: 1209-18.
4. Hulin, C., Facon, T., Rodon, P., *et al.* Efficacy of Melphalan and Prednisone plus Thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. J. Clin. Oncol., 2009; 27: 3664-70.
5. Wijermans, P., Schaafsma, M., Termorshuizen, F., *et al.* Phase III study of the value of Thalidomide added to Melphalan plus Prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: The HOVON 49 Study. J. Clin. Oncol., 2010; 28: 3160-3166.
6. Palumbo, A., Bringhen, S., Caravita,T., *et al.* Oral Melphalan and Prednisone chemotherapy plus Thalidomide compared with Melphalan and Prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. Lancet, 2006; 367: 825-831.
7. Sacchi, S., Marcheselli, R., Lazzaro, A. *et al.* A randomized trial with Melphalan and Prednisone versus Melphalan and Prednisone plus Thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplant. Leukemia & Lymphoma, 2011; 52: 1942-1948.
8. Waage, A., Gimsing, P., Fayers, P., *et al.* Melphalan and Prednisone plus Thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. Blood, 2010; 116: 1495-12.
9. Beksac, M., Haznedar, R., Firatli-Tuglular, T., *et al.* Addition of Thalidomide to oral Melphalan/Prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. Eur. J. Haematol., 2010; 86: 16-22.
10. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A *et al.* Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. Blood, 2011; 118: 1239-1247.
11. Palumbo A, Waage A, Hulin C, *et al.* Safety of Thalidomide in newly diagnosed elderly myeloma patients: a meta-analysis of data from individual patients in six randomized trials. Haematologica, 2013; 98: 87-94.
12. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, *et al.* Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: A report of the European Myeloma Network. Blood, 2011; 118: 4519-29.
13. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, *et al.* Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for initial treatment of multiple myeloma. N Engl J Med, 2008; 359: 906-17.

14. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with Bortezomib-Melphalan-Prednisone versus Melphalan-Prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 2012; 31: 448-455.
15. Bergsagel PL, Mateos MV, Gutierrez NC. Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma. *Blood*, 2013; 121: 884-892.
16. Dimopoulos MD, Roussou M, Gkatzamanidou M, et al. The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic multiple myeloma patients. *Leukemia*, 2013; 27: 423-29.
17. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of Bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncology*, 2011; 12: 431-40.
18. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J et al. Bortezomib, Melphalan, and Prednisone versus Bortezomib, Thalidomide, and Prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with Bortezomib and Thalidomide versus Bortezomib and Prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol*, 2010; 11: 934-41.
19. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-Melphalan-Prednisone-Thalidomide followed by maintenance with Bortezomib-Thalidomide compared with Bortezomib-Melphalan-Prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 5101-09.
20. Bringhen S, Larocca A, Rossi D, et al. Efficacy and safety of once-weekly Bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood*, 2010; 116: 4745-53.
21. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Overall survival benefit for Bortezomib-Melphalan-Prednisone-Thalidomide followed by maintenance with Bortezomib-Thalidomide (VMPT-VT) versus Bortezomib-Melphalan-Prednisone (VMP) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012*; #653.
22. Morabito F, Bringhen S, Larocca A, et al. Bortezomib, Melphalan, Prednisone (VMP) versus Melphalan, Prednisone, Thalidomide (MPT) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A retrospective case-matched study. *Am. J. Hematol*, 2013 (Epub ahead).
23. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous Lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med.*, 2012; 366: 1759-69.
24. Dimopoulos MA, Delforge M, Hajek R, et al. Lenalidomide, Melphalan, and Prednisone followed by Lenalidomide maintenance improves health-related quality of life in newly diagnosed multiple myeloma patients aged 65 years or older: results of a randomized phase III trial. *Haematologica*, 2013; 98: 784-88.
25. Facon T., Dimopoulos M.A., Dispenzieri A. et al. Initial Phase 3 results of the First (frontline investigation of Lenalidomide + Dexamethasone versus standard Thalidomide) Trial (MM-020/IFM 07 01) in newly diagnosed multiple myeloma patients ineligible for stem cell transplantation. *Blood*, ASH abstracts, 2013.
26. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Cyclophosphamide, Thalidomide, and Dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood*, 2011; 118: 1231-38.
27. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K, et al. Treatment of Bendamustine and Prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete

response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with Melphalan and Prednisone—a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol*, 2006; 132: 205-212.

28. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance Thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood*, 2012, 119: 7-15.
29. Berenson J, Crowley JJ, Grogan TM, et al. Maintenance therapy with alternate-day Prednisone improves survival in multiple myeloma patients. *Blood*, 2002; 99: 3163-3168.
30. Schaar1 CG, Kluin-Nelemans HC, te Marvelde C, et al. Interferon-a as maintenance therapy in patients with multiple myeloma. *Ann Oncol*, 2005; 16: 634-639.
31. The Myeloma Trialists' Collaborative Group. Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients. *Br J Haematol*, 2001; 113: 1020-34.
32. Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, et al. A systematic review of phase-II trials of Thalidomide monotherapy in patientes with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2005, 132: 584-593.
33. Yakoub-Agha I, Mary JY, Hulin C, et al. Low-dose vs. high-dose Thalidomide for advanced multiple myeloma: a prospective trial from the Intergroupe Francophone du Myelome. *Eu J Haematol*, 2011, 88: 249-259.
34. Kropff M, Baylon HC, Hillengass J, et al. Thalidomide versus Dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial. *Haematologica* 2011, 97:784-791.
35. Hjorth M, Hjertner Ø, Knudsen LM, et al. Thalidomide and Dexamethasone vs. Bortezomib and Dexamethasone for Melphalan refractory myeloma: a randomized study. *Eu J Haematol*, 2011, 88:485-496.
36. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, 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. *JCO*, 2012, 30:2475-2482.
37. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster PW, et al. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *NEJM* 2005, 352:2487-2498.
38. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster PW, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*, 2007, 110:3557-3560.
39. Lee SJ, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Bortezomib is associated with better health-related quality of life than high-dose Dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results from the APEX study. *Br J Haematol*, 2008, 143:511-519.
40. Vogl DT, Stadtmauer EA, Richardson PG, et al. Impact of prior therapies on the relative efficacy of Bortezomib compared with Dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2009, 147:531-534.
41. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster PW, et al. Safety and efficacy of Bortezomib in high-risk and elderly patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2007, 137:429-435.

42. San-Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. *Leukemia*, 2008, 22:842-849.
43. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Plus Bortezomib Compared With Bortezomib Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Combination Therapy Improves Time to Progression. *JCO*, 2007, 25:3892-3901.
44. Sonneveld P, Hajek R, Nagler A, et al. Combined Pegylated Liposomal Doxorubicin and Bortezomib Is Highly Effective in Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma Who Received Prior Thalidomide/Lenalidomide Therapy. *Cancer*, 2008, 112:1529-1537.
45. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America. *NEJM*, 2007, 357:2133-2142.
46. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *NEJM*, 2007, 357:2123-2132.
47. Stadtmauer EA, Weber DM, Niesvizky R, et al. Lenalidomide in combination with Dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eu J Haematol*, 2009, 82:426-432.
48. San-Miguel JF, Dimopoulos MA, Stadtmauer EA, et al. Effects of Lenalidomide and Dexamethasone Treatment Duration on Survival in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Treated With Lenalidomide and Dexamethasone. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2011, 11:38-43.
49. Dimopoulos M, Alegre A, Stadtmauer EA, et al. The Efficacy and Safety of Lenalidomide Plus Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Patients With Impaired Renal Function. *Cancer*, 2010, 3807-3814.
50. Leleu X, Attal M, Arnulf B, et al. Pomalidomide plus low-dose Dexamethasone is active and well tolerated in Bortezomib and Lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myélome 2009-02. *Blood*, 2013, 122:1968-1975.
51. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose Dexamethasone versus high-dose Dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology*, 2013, 14:2055-1066. *Lancet Oncol*. 2010 Jan;11(1):29-37. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70284-0. Epub 2009 Oct 21.
52. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncology*, 2010, 11(1):29-37.
53. "Ugens tal" uge 48, 2007, Statens Institut for Folkesundhed

<b>Fagudvalgets sammensætning</b>	<p><b>Formand Niels Frost Andersen</b>, overlæge, udpeget af Dansk Myelomatose Studie Gruppe, Dansk Hæmatologisk Selskab og Region Midtjylland</p> <p><b>Asta Svirskaft</b>, afdelingslæge, udpeget af Region Nordjylland</p> <p><b>Niels Abildgaard</b>, professor, overlæge dr.med, udpeget af Region Syddanmark</p> <p><b>Bo Amdi Jensen</b>, overlæge, Udpeget af region Sjælland</p> <p><b>Morten Salomo</b>, overlæge, ph.d., dr.med. udpeget af Region Hovedstaden</p> <p><b>Ljubica Vukelic Andersen</b>, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p><b>Mette Kudsk Brink</b>, klinisk farmaceut, udpeget af Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p><b>Carsten Helleberg</b>, overlæge, ad HOC-medlem, inviteret af formanden</p>
-----------------------------------	--

**Ændringslog**

Udgave:	Dato:	Ændring:
1.0		

Historisk

## Bilag 1

### Indikation for behandling

#### Ved diagnose

Når diagnosen er stillet, skal det hurtigt afgøres, om der er indikation for start af specifik behandling. Dette afgøres ved hjælp af de såkaldte Myeloma Defining Event (MDE) kriterier (1), som er modifikationer af de tidligere kendte ROTI-kriterier (Related Organ and Tissue Impairment) (2). Ved de nye MDE kriterier inkluderes mere dynamiske parametre. DMSG anbefaler anvendelse af de nye MDE-kriterier med modifikationer, som fremgår af nedenstående tabel 1. Modifikationerne er besluttet i konsensus i DMSG.

#### Anbefalinger for start af myelomatosebehandling

**Tabel 1.** Modificerede MDE kriterier (Myeloma Defining Event) for behandlingsindikation af myelomatose (1)

<b>Kliniske skadelige effekter af myelomatose*</b>	
Anæmi	Symptomatisk anæmi (typisk Hb < 6,3 mmol/L) eller klinisk betydende fald i hæmoglobin fra baseline ( >2 mmol/l), som må tilskrives myelomatosen. Anden marvinsufficiens, som må tilskrives myelomatosen.
Nyreinsufficiens	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimeret/målt kreatinin clearance &lt; 50 ml/min, som tilskrives myelomatosen, eller</li> <li>• Forhøjet serum kreatinin, som må tilskrives myelomatosen, eller</li> <li>• Fald i estimeret/målt kreatinin clearance &gt; 35% inden for 1 år, som tilskrives myelomatosen, eller</li> <li>• Påvist myelomnyrer ved udført nyrebiopsi (nyrebiopsi ofte ikke nødvendig at udføre, og anbefales kun udført i udvalgte tilfælde)</li> </ul>
Knoglesygdom	<p>Osteolytiske destruktions eller osteoporose med vertebral sammenfald.</p> <p>Ved isoleret fund af osteopene vertebrale sammenfald anbefales supplerende undersøgelser.</p> <p>Ved uafklarede smerter vil MR, CT eller PET-CT ofte afklare underliggende knoglepatologi.</p> <p>Ved normalt fund ved røntgen af skelettet anbefales gennemført CT af det aksiale skelet, alternativt PET-CT eller MR af columna totalis og bækken.</p> <p>Hvis CT eller CT/PET viser osteolytisk læsion &gt; 1 cm eller &gt;3 mindre osteolyser (uafhængig af ledsagende PET-positivitet eller ej) vurderes dette som MDE og der anbefales start af behandling.</p> <p>Hvis MR viser bløddelstumor vurderes dette som MDE og der anbefales start af behandling (specielt strålebehandling).</p> <p>Det skal dog påpeges, at læsioner påvist ved MR/CT/PET-CT ikke nødvendigvis skyldes myelomatose, og hvis anden genese mistænkes, anbefales biopsi.</p>
Hyperkalkæmi	S-Ca-ion > 1,40 mmol/L (S-Calcium albumin-korrigeret > 2,75 mmol/L), som må tilskrives myelomatosen
Amyloidose	<i>Påvist ved biopsi med amyloid- og kappa/lambda farvning er ikke som isoleret fund et MDE kriterium for myelomatose, men derimod diagnostisk for AL amyloidose.</i>
Hyperviskositet	Symptomatisk

\*Såfremt der er tvivl om, hvorvidt MDE-kriterierne er opfyldt vil knoglemarvsinfiltration på >30% tale for start af anti-myelom behandling.

Hos patienter uden opfyldte MDE-kriterier kan øvrige positive fund ved MR eller PET-CT medføre overvejelser omkring behandlingsindikation. Mere end 3 knoglemarvslæsioner ved MR og >3 PET-positive læsioner medfører øget risiko for snarlig progression til symptomatisk myelomatose. Det er dog ikke afklaret om disse patienter profiterer af tidligt indsat behandling. Der anbefales hos disse patienter nøje observation for udvikling af behandlingsbehov.

### **Ved asymptomatisk myelomatose, hvor der ikke påbegyndes specifik behandling**

Såfremt MDE-kriterier ikke er opfyldt, bør patienten ikke påbegynde specifik behandling, men observeres initialt nøje med kontrol af blod- og urinprøver hver 4.-6. uge i 3 måneder, derefter hver 3.-6. måned, og skal rådgives om følgende almene forholdsregler:

- Sikre høj daglig væskeindtagelse, gerne 3 liter.
- Undgå tunge, statiske løft, men gerne være fysisk aktiv og foretage dynamisk træning, gymnastik etc.
- Henvende sig ved smerter i bevægeapparatet, hvis smerterne ikke er forbigående, altså i bedring efter få dage.
- Undlade manipulationsbehandling ved kiropraktor eller lign.
- Kontakte egen læge/vagtlæge i første døgn ved feber over 38,5 grader.
- Undgå potentiel nefrotoksisk medicin, specielt NSAID.

### **Ved relaps/progression af tidligere behandlingskrævende sygdom**

Klinisk relaps/progression betegner den tilstand, hvor MDE-kriterierne er opfyldt (tabel 1). Disse kriterier gælder principielt også ved beslutning om genoptagelse af behandling ved recidiv efter remission og ved progression efter stabil sygdom/plateaufase.

Betegnelsen biokemisk **behandlingskrævende** relaps/progression beskriver kriterier hvor alene hurtig ændring i M-komponenten kan medføre overvejelser om genoptaget behandling. Ved denne beslutning vil en individuel vurdering af det hidtidige sygdomsforløb være vigtig, ligesom en vurdering af stigningstakten af M-komponent koncentrationen. Bekræftet kort fordoblingstid af M komponenten (stigning minimum 5 g/l) i serum (< 2 måneder) taler for genindsættelse af anti-myelom behandling (1). Tilsvarende vil bekræftet hurtig stigning i urin M-komponent udskillelsen (stigning minimum > 1g/døgn) tale for genoptaget behandling. Værdien af måling af serum frie lette kæder er i denne sammenhæng mindre veldefineret, idet der er betydelig analytisk og biologisk variation.

#### **Referencer:**

1. International Myeloma Working Group Consensus Statement Paris 2011. [www.myeloma-paris2011.com](http://www.myeloma-paris2011.com)
2. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br.J.Haematol., 2003; 121:749-757.



## Bilag 2

### **Monitorering af behandlingseffekt, responsvurdering og kriterier for recidiv**

Under behandlingen følges koncentrationen af M-komponent i serum og/eller urin. Den procentuelle og absolutte ændring i M-komponenten i serum og/eller urin er hjørnestenen i at definere graden af opnået respons/remission (Tabel 1) (1). En præcis og nøjagtig kvantitativ metode til M-komponentbestemmelse er derfor nødvendig. Svind af M-komponent ved protein elektroforese bør konfirmeres ved immunfiksation.

Hos patienter med non-sekretorisk sygdom vil der være gevinst ved at følge behandlings-effekten med måling af serum frie lette kæder (FLC) (2). Det samme gælder hos patienter med let-kæde myelomatose, hvor analysen delvis kan erstatte monitorering af urin let-kæde udskillelsen. Serum FLC har særlig nytte hos patienter med let-kæde sygdom og nyresvigt, hvor urinudskillelsen af de lette kæder kan vise "falske" lave værdier, mens serum koncentrationen og FLC-ratio i serum forværres.

Hos patienter med komplet immunglobulin M-komponent i serum vil der hos 90 % også være en abnorm forhøjelse/ratio af de lette kæder i serum. Den korte halveringstid af frie lette kæder i serum (få timer), tillader en hurtigere registrering af respons på behandling.

Serum FLC kan afsløre skift af sygdommen til let-kæde myelomatose (Bence Jones protein escape).

Serum FLC indgår i de reviderede responskriterier, hvor normalisering af kappa/lambda ratio er nødvendig for at definere stringent CR (1). Analysen serum FLC kan dog ikke erstatte måling af M-komponent i serum og urin eller immunfiksations undersøgelse, idet disse undersøgelser indgår i de etablerede responskriterier (Tabel 1).

Infiltrationsgraden af klonale plasmaceller i knoglemarven indgår i responskriterierne, og knoglemarvsundersøgelse bør derfor ofte gentages ved afsluttet behandling. Det er særligt indiceret hos patienter med komplet svind af M-komponent/normalisering af serum FLC, for at kunne afgøre om der er opnået komplet remission.

Flowcytometrisk undersøgelse af knoglemarven tillader mere sensitivt estimat af evt. minimal restsygdom (MRD) (3).

Hos patienter med non-sekretorisk sygdom, hvor der heller ikke er abnorme frie lette kæder kan MR og PET-CT muligvis have værdi ved follow-up af patienterne. Hos disse patienter anbefales også hyppigere gennemført knoglemarvsundersøgelse, f.eks. hver 6. måned.

Rutinemæssig gentagelse af røntgen af skelettet er ikke evidensbaseret. Undersøgelsen er tidsmæssig ressourcekrævende, belastende for patienten, og forbundet med en ikke ubetydelig stråle-eksposition ved gentagne undersøgelser (4).

## Responskriterier

**Tabel 1.** International Myeloma Working Group uniform respons kriterier (1)

<b>Respons subkategori</b>	<b>Responskriterier<sup>a</sup></b>
CR	Negativ immunfixation på serum- og urin elektroforese og totalt svind af ekstraossøse plasmacytomer og $\leq 5$ % plasmaceller i knoglemarv <sup>b</sup>
Stringent CR (SCR)	SCR defineres som ovenfor plus normal serum FLC ratio og ingen klonale celler i knoglemarv <sup>b</sup> ved immunohistokemi eller immunfluorescence <sup>c</sup>
VGPR	Serum og urin M-komponent kan påvises ved immunfixation men ikke på elektroforese, eller $\geq 90$ % reduktion i serum M-komponent plus urin M-komponent $< 100$ mg per 24 timer
PR	$\geq 50$ % reduktion af serum M-komponent og reduktion i 24-timers urin M-komponent med $\geq 90$ % eller til $< 200$ mg per 24 timer. Hvis serum og urin M-komponent ikke kan måles, kræves $\geq 50$ % reduktion af differencen mellem involveret og ikke involverede FLC niveau i stedet for M-komponent kriterier. Hvis serum og urin M-komponent ikke kan måles, og serum FLC også er normal, kræves $\geq 50$ % reduktion i plasmacelle infiltrationsgraden i knoglemarven, forudsat at baseline plasma celle procenten var $\geq 30$ %. Derudover skal eventuelle ekstraossøse plasmacytomer, der var til stede ved baseline, reduceres $\geq 50$ % i størrelse
SD (anbefales ikke som indikator for respons; stabil sygdom beskrives bedst som ved tid til progression)	Tilfredsstillende ikke kriterierne for stringent CR, CR, VGPR, PR eller progressiv sygdom

Forkortelser: CR, komplet respons; FLC, frie lette kæder; PR, partiel respons; SD, stabil sygdom; SCR, stringent komplet respons; VGPR, 'very good partiel respons'.

<sup>a</sup> Alle respons kategorier kræver to konsekutive målinger (konfirmerende måling); for CR, PR og SD kategorierne yderligere, at der ikke er påvist progression af tidligere kendte eller forekomst af nye knogleforandringer på eventuelle røntgenundersøgelser. Røntgen af skelet kræves dog ikke gennemført for at tilfredsstille disse responskriterier.

<sup>b</sup> Bekræftelse ved gentagelse af knoglemarvsundersøgelse er ikke krævet.

<sup>c</sup> Tilstedeværelse eller fravær af klonale celler baseres på  $k/\lambda$  ratio. En abnorm  $k/\lambda$  ratio ved immunohistokemi og/eller immunofluorescence kræver et minimum af 100 plasma celler til analyse. En abnorm ratio, der reflekterer tilstedeværelsen af en abnorm klon er  $k/\lambda$  på  $> 4:1$  eller  $< 1:2$ . Alternativt, kan fravær af klonale plasma celler baseres på undersøgelse af fænotypiske aberrante PC. Sensitivitetsgrænse er  $10^{-3}$  (mindre end én aberrant PC blandt total 1000 PC). Eksempler på aberrante fænotyper omfatter: (1)  $CD38^{+dim}$ ,  $CD56^{+strong}$ ,  $CD19^{-}$  og  $CD45^{-}$ ; (2)  $CD38^{+dim}$ ,  $CD138^{+}$ ,  $CD56^{++}$  og  $CD28^{+}$ ; eller (3)  $CD138^{+}$ ,  $CD19^{-}$ ,  $CD56^{++}$ ,  $CD117^{+}$ .

## Kriterier for recidiv og progression

Kriterierne for at definere recidiv eller progression af myelomatose fremgår af nedenstående tabel 2.

**Tabel 2.** International Myeloma Working Group kriterier for recidiv/progression af myelomatose (1) med senest anbefalede modifikationer<sup>a</sup> (5).

<b>Relaps type</b>	<b>Relaps kriterier</b>
<p><b>Progressiv sygdom<sup>b</sup></b></p> <p>Til beregning af tid til progression og progressionsfri overlevelse hos alle patienter, inklusiv patienter med opnået CR</p>	<p>Laboratoriemæssig eller biokemisk relaps eller progressiv sygdom defineres ved en eller flere af følgende kriterier: Stigning i M-komponent på <math>\geq 25\%</math> fra baseline<sup>c</sup> (den absolutte stigning skal være minimum 5 g/L) og/eller i urin M-komponent (den absolutte stigning skal være minimum <math>\geq 200</math> mg/24 timer).</p> <p>Hos patienter uden målbar M-komponent i serum eller urin: <math>\geq 25\%</math> stigning i forskellen mellem den involverede og ikke-involverede lette kæde i ved FLC-analyse (den absolutte stigning skal være <math>&gt;100</math> mg/L).</p> <p><math>\geq 25\%</math> stigning i plasmacelle infiltrationsgraden i knoglemarven (der skal være mindst 10 % plasmaceller)</p> <p>Sikker udvikling af nye osteolytiske læsioner eller nye bløddels-plasmacytomer eller sikker progression af kendte osteolytiske læsioner eller plasmacytomer</p> <p>Udvikling af hypercalcæmi (korrigeret serum calcium <math>&gt;2.75</math> mmol/L eller calcium-ion <math>&gt;1,40</math> mmol/L) som tilskrives myelomatosesygdommen</p>
<p><b>Klinisk relaps</b></p> <p>Til beregning af tid til behov for ny eller ændret behandling (TNT= time to next treatment)<sup>a</sup></p>	<p>Klinisk relaps eller klinisk progressiv sygdom defineres ved en kombination af påvist progressiv sygdom og opfyldelse af kriterier for behandlingsbehov (=ROTI-kriterier)<sup>b</sup>:</p> <p>Udvikling af nyt bløddels plasmacytom eller nye osteolytiske læsioner</p> <p>Sikker progression af kendte bløddels plasmacytomer eller af tilstedeværende osteolytiske læsioner. Sikker progression defineres som en 50 % forøgelse (og mindst 1 cm) af serielle målinger af produktet af tvær-diameterne af læsionen</p> <p>Hypercalcæmi (albumin-korrigeret <math>&gt;2.65</math> mmol/L; ioniseret <math>&gt;1,40</math> mmol/L)</p> <p>Fald i hæmoglobin med <math>\geq 1.25</math> mmol/L</p> <p>Klinisk signifikant stigning i serum kreatinin relateret til myelomatose</p>

Forkortelser: CR, komplet respons; DFS, disease-free survival.

<sup>a</sup> Seneste modifikation indebærer ændring af kriterierne for relaps fra CR. Der anbefales anvendt samme kriterier, som ved relaps/progression fra VGPR og PR (hvilket sikrer, at tid til progression ikke vil fremstå kunstigt kortere hos patienter i CR)

<sup>b</sup> Alle relaps kategorier kræver to konsekutive målinger før endelig klassifikation af relaps eller progressiv sygdom og/eller før genindsættelse af behandling.

<sup>c</sup> For definition af progressiv sygdom er en stigning i serum M-komponent på  $\geq 10$  g/l tilstrækkelig hvis udgangspunktet for M-komponenten er  $\geq 50$  g/l.

Ved progression af sygdom anbefales fornyede diagnostiske undersøgelser, som ved den primære diagnostiske udredning med få undtagelser.

Fokus rettes primært mod afdækning af organskader (ROTI-kriterier), og dermed afklaring af behandlingsbehov. Fremkomst af nye osteolytiske destruktions definerer behandlingskrævende progression/relaps. Symptomatiske områder fordrer yderligere diagnostik med CT eller MR, evt. PET-CT, hvis konventionel røntgen ikke giver god forklaring på eventuelle smerter.

Der er ikke indikation for fornyet undersøgelse af serum beta-2-mikroglobulin. Derimod anbefales fornyede cytogenetiske undersøgelser inkl. FISH med mindre patienten allerede ved diagnosen fik påvist høj-risiko abnormiteter.

**Referencer:**

1. Durie,B.G., Harousseau,J.L., Miguel,J.S., Blade,J., Barlogie,B., Anderson,K., Gertz,M., Dimopoulos,M., Westin,J., Sonneveld,P. et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006;.20:1467-1473.
2. Dispenzieri A., Kyle R., Merlini G, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*, 2009; 23: 215-24.
3. Rawstron,A.C., Orfao,A., Beksac,M., Bezdicikova,L., Brooimans,R.A., Bumbea,H., Dalva,K., Fuhler,G., Gratama,J., Hose,D. et al. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica*, 2008; 93: 431-438.
4. D'Sa,S., Abildgaard,N., Tighe,J., Shaw,P., and Hall-Craggs,M. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *Br.J.Haematol.*, 2007; 137:49-63.
5. Report of the 2008 International Myeloma Workshop Consensus Panel I. Guidelines for the uniform reporting of clinical trials. [www.mw-delhi09.com](http://www.mw-delhi09.com).

### Bilag 3. Oversigt over studier med MP, MPT og MPV.

	<b>Facon et al Lancet 2007</b>	<b>Palumbo et al Lancet 2006 Blood 2008</b>	<b>Hulin et al JCO 2009</b>	<b>Waage et al Blood 2010</b>	<b>Wijermans et al JCO 2010</b>	<b>Beksac et al EJH 2010</b>	<b>Sacchi et al Leukemia/ Lymphoma 2011</b>	<b>San Miguel et al 2008/2010/2012</b>
Trial Label/ Country	IFM99-06 (France, Belgium, Switz) phase 3	GIMEMA (Italy) phase 3	IFM01/01 (France,Belgium) phase 3	NMSG12 (Nordic) phase 3	HOVON49 (Netherlands, Belgium) phase 3	TMSG (Turkey) phase 3	GIMEMA (Italy) phase2	PENTHEMA (Europe, America, Asia) phase 3
No Patients	321	331	229	357	333	114	135	682
Median age, years	69 (65-75)	72 (60-85)	78 (75-89)	74 (49-92)	72 (>65)	70 (55-85)	77 (66-89)	71 (48-91)
Treatment Arms	MPT vs. MP (vs. MEL100)	MPT vs. MP	MPT vs. MP	MPT vs. MP	MPT vs. MP	MPT vs. MP	MPT vs. MP	VMP vs. MP
Treatment Cycles	Twelve 6-week cycles	Six 4-week cycles + Thal maint. until relapse	Twelve 6-week cycles	Until plateau in 6-week cycles + Thal maint. until relapse	Eight 4-week cycles + Thal maint. until relapse	Eight 6-week cycles	Twelve 4-week cycles	Nine 6-week cycles
Doses	<p><b>M:</b> 0.25mg/kg day 1-4 →70mg per cycle →840mg per treat.</p> <p><b>P:</b> 2mg/kg day 1-4 →560mg per cycle →6720mg per treat.</p> <p><b>T:</b> 200mg daily for 2-4 weeks → 400mg daily No maintenance</p>	<p><b>M:</b> 4mg/m2 day 1-7 →50.4mg per cycle →302mg per treat.</p> <p><b>P:</b> 40mg/m2 day 1-7 →504mg per cycle →3024mg per treat.</p> <p><b>T:</b> 100mg daily→ 100 mg daily as maintenance until relapse</p>	<p><b>M:</b> 0.2mg/kg day 1-4 →56mg per cycle →672mg per treat.</p> <p><b>P:</b> 2mg/kg day 1-4 →560mg per cycle →6720mg per treat.</p> <p><b>T:</b> 100mg daily for 72 weeks No maintenance</p>	<p><b>M:</b> 0.25mg/kg day 1-4 →70mg per cycle →???mg per treat.</p> <p><b>P:</b> 100mg/day 1-4 →400mg per cycle →????mg per treat.</p> <p><b>T:</b> 200mg daily for 1 week → 400mg daily until plateau phase, 200 mg daily as maintenance</p>	<p><b>M:</b> 0.25mg/kg day 1-5 →87.5mg per cycle →700mg per treat.</p> <p><b>P:</b> 1mg/kg day 1-5 →350mg per cycle →2800mg per treat.</p> <p><b>T:</b> 200mg daily for 2-4 weeks → 400mg daily for 32 weeks No maintenance</p>	<p><b>M:</b> 9mg/m2 day 1-4 →64.8mg per cycle →518mg per treat.</p> <p><b>P:</b> 60mg/m2 day 1-4 →432mg per cycle →3456mg per treat.</p> <p><b>T:</b> 100mg daily for 48 weeks No maintenance.</p>	<p><b>M:</b> 0.25mg/kg day 1-4</p> <p><b>P:</b> 60mg/m2 day 1-4</p> <p><b>T:</b>100mg for 48weeks</p>	<p><b>M:</b> 9mg/m2 day 1-4 →64.8mg per cycle →583mg per treat.</p> <p><b>P:</b> 60mg/m2 day 1-4 →432mg per cycle →3888mg per treat.</p> <p><b>V:</b> 1,3mg/m2 on day 1,4,8,11,22,25,29, 32 for 4 cycles, then 1,8,22,29 for 5 cycles No maintenance.</p>

	<b>Facon et al Lancet 2007</b>	<b>Palumbo et al Lancet 2006 Blood 2008</b>	<b>Hulin et al JCO 2009</b>	<b>Waage et al Blood 2010</b>	<b>Wijermans et al JCO 2010</b>	<b>Beksac et al EJH 2010</b>	<b>Sacchi et al Leukemia/Lymphoma 2011</b>	<b>San Miguel et al 2008/2010/2012</b>
Response rates CR (≥PR)	13% vs. 2% 76% vs. 35%	15.6% vs. 3.7% 69% vs. 48%	7% vs. 1% 62% vs. 31%	13% vs. 4% 57% vs. 40 %	CR/VGPR: 23% vs. 8% 66% vs. 45%	8.8% vs. 8.9% 57,9% vs. 37,5%	20% vs. 7% 59% vs. 43%	30% vs. 4% 71% vs. 35%
Efficacy	ORR; MPT sign better PFS; MPT sign better (27.5m vs. 18m) OS; MPT sign better (51.6m vs. 33.2m, p 0.0006)	ORR; MPT sign better PFS; MPT sign better (21.8m vs. 14.5m) OS; no significance (45m vs. 47.6m, p 0.79)	ORR; MPT sign better PFS; MPT sign better (24.1m vs. 18.5m) OS; MPT sign better (44m vs. 29.1m, p0.028 )	ORR; MPT sign better PFS; no significance (15m vs. 14m) OS; no significance (29m vs. 32m, p0.16)	ORR; MPT sign better PFS; MPT sign better (15m vs. 11m) OS; MPT sign better (40m vs. 31.0m, p 0.05)	ORR; MPT sign better DFS; no significance (21m vs. 14m, p 0.34) OS; no significance (26m vs. 28m, p 0.655)	ORR; MPT sign better PFS; MPT sign better (33m vs. 22m) OS; MPT no significance (52m vs. 32m, p0.07)	ORR; VMP sign better TTP; VMP sign better (24m vs. 16.6m) OS; VMP sign better (56.4m vs. 43.1m, p 0.001)
Disc AE	45% in the MPT-arm due to toxicity	49% in the MPT-arm due to toxicity	49% in the MPT-arm due to toxicity (13% for MP)	32% in the MPT-arm due to toxicity. (10% for MP)	22% in the MPT-arm due to toxicity (6% for MP)	15.5% in the MPT-arm due to toxicity (5% for MP)	30% in the MPT-arm due to toxicity	15% in the VMP-arm due to toxicity (14% for MP)

## Bilag 4. Dosismodifikation

Anbefaling af dosismodifikationer hos ældre myelomatosepatienter fra European Myeloma Network

<b>Risikofaktorer</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alder over 75 år</li> <li>• Mild, moderat eller svær skrøbelighed Patienten har behov for hjælp til rengøring, madlavning og personlig pleje</li> <li>• Komorbiditet: Hjertesygdom Lungesygdom Leversygdom Nyresygdom</li> </ul>

<b>Iværksæt behandling</b>	<b>Iværksæt behandling med moderat forsigtighed</b>	<b>Iværksæt behandling med stor forsigtighed</b>
Ingen risikofaktor  ↓  Dosis niveau 1	Mindst 1 risikofaktor  ↓  Dosis niveau -1	Mindst 1 risikofaktor samt tilstedeværelse af grad 3-4 ikke-hæmatologisk bivirkning  ↓  Dosis niveau -2

<b>Lægemiddel</b>	<b>Dosis niveau 1</b>	<b>Dosis niveau -1</b>	<b>Dosis niveau -2</b>
Dexa-methason	40 mg/dag dag 1,8,15,22 af 28 dage	20 mg/dag dag 1,8,15,22 af 28 dage	10 mg/dag dag 1,8,15,22 af 28 dage
Melphalan	0,25 mg/kg eller 9 mg/m <sup>2</sup> dag 1 til 4 hver 4, 5 eller 6 uge	0,18 mg/kg eller 7,5 mg/m <sup>2</sup> dag 1-4 hver 4, 5 eller 6 uge	0,13 mg/kg eller 5 mg/m <sup>2</sup> dag 1-4 hver 4, 5 eller 6 uge
Thalidomid	100 mg dagligt	50 mg dagligt	50 mg hver 2. dag
Lenalidomid	25 mg dagligt, dag 1 til 21 af 28 dage	15 mg dagligt, dag 1 til 21 af 28 dage	10 mg dagligt, dag 1 til 21 af 28 dage
Bortezomid	1,3 mg/m <sup>2</sup> dag 1,4,8 og 11 af 21 dage	1,3 mg/m <sup>2</sup> dag 1,8, 15 og 22 af 35 dage	1 mg/m <sup>2</sup> dag 1,8, 15 og 22 af 35 dage
Prednisone	60 mg/m <sup>2</sup> dag 1-4 eller 50 mg hver anden dag	30 mg/m <sup>2</sup> dag 1-4 eller 25 mg hver anden dag	15 mg/m <sup>2</sup> dag 1-4 eller 12,5 mg hver anden dag
Cyclo-phosphamid	100 mg dagligt dag 1 til 21 af 28 dage eller 300 mg/m <sup>2</sup> dag 1,8 og 15 af 28 dage	50 mg dagligt dag 1 til 21 af 28 dage eller 150 mg/m <sup>2</sup> dag 1,8 og 15 af 28 dage	50 mg hver anden dag, dag 1 til 21 af 28 dage eller 75 mg/m <sup>2</sup> dag 1,8 og 15 af 28 dage



Definitioner af bivirkningsgrader	
5 - Meget almindelig	Forekommer hos flere end 1 bruger ud af 10
4 - Almindelig	Forekommer hos mellem 1 og 10 brugere ud af 100
3 - Ikke almindelig	Forekommer hos mellem 1 og 10 brugere ud af 1.000
2 - Sjælden	Forekommer hos mellem 1 og 10 brugere ud af 10.000
1 - Meget sjælden	Forekommer hos færre end 1 bruger ud af 10.000
? - ukendt?	Indsæt definition.

Klinisk betydende bivirkninger for valg af lægemiddel. For øvrige bivirkninger henvises til det godkendte produktresumé.	Thalidomid	Revlimid	Pomalidomid	Velcade	Understøttende behandling særlig opmærksomhed under pågående behandling	Vigtige forholdsregler
Neutropeni	5	5	5	5		Risiko for infektioner
Trombocytopeni	5	5	5	5		Dosisreduktion eller ophør af behandlingen om nødvendigt
VTE	4	4	4	3		Se bilag 4
Neuropati	5	5	5	5		Dosisreduktion eller ophør af behandlingen om nødvendigt
Neuralgi				5	Smertestillende lægemidler bør overvejes	
Dermatologi	4	4	4	4		Ved tidl reaktion med IMID vælges ikke thal rev pom. Hvis andet oplagt mulighed
Sekundære tumorer	2	?	?	2		Seponering af behandlingen?
Konfusion/svimmelhed	4	4	4	4		
Depression	4	4	?	3		Ved erkendt prædisposition vælges andet
Diarre		5	5	5	Hvis der er et alternativ ved eksisterende diarre, ellers imodium	
Obstipation	5	5	5	5	Movicol til obstipationstruede	
Lægkræmper				4		
Nyreinsufficiens						Opmærksomhed med dosistilpasning af Revlimid
Kontraindikationer				*		

\* Erkendt hjertelidelse herunder cardiomyopati eller perikardie infarkt

## Bilag 6.

### **Tromboserisiko og tromboseprofylakse ved behandling af myelomatose**

Udarbejdet af Fagudvalget vedrørende medicinsk behandling af myelomatose i samarbejde med overlæge dr. med. Jørn Dalsgaard Nielsen, Hjerteafdelingen, Bispebjerg Frederiksberg Hospitaler.

Omstående referencer fra perioden 2007-2013 er gennemgået med henblik på at vurdere behovet for tromboseprofylakse til patienter, der behandles for myelomatose. Konklusionen er sammenfattet nedenfor:

- Venøs tromboemboli (VTE) er en af vigtigste årsager til sygelighed og dødelighed hos kræft patienter. Ifølge populationsbasert case-control studier er den 2-års kumulative incidens af VTE mellem 0,8 og 8% (1).
- Udvikling af MGUS (Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance) og myelomatose (MM) er forbundet med øget risiko for VTE. Årlig incidens af VTE hos personer uden MGUS eller MM: 0,09%, MGUS: 0,3%, MM (før IMiD-beh): 0,9% (2).
- Behandling med dexametason øger risiko for VTE 2,8 gange i forhold til MM patienter som ikke modtager behandlingen (3).
- Behandling med thalidomid eller lenalidomid øger risiko for VTE mellem 2 til 3 gange (3,4). I studier er der observeret en incidens af DVT ved thalidomid monoterapi på mellem 2-5% uden thromboembolisk profylakse (5,6).
- Patienter i behandling med thalidomid og lenalidomid i kombination med dexamethason har øget risiko for VTE (7).
- Behandling med thalidomid i kombination med dexametason øger risiko for VTE med 2 gange i forhold til monoterapi med thalidomid og studier som sammenlignede dexamethason med kombination af dexamethason og thalidomid viste en incidens af DVT på hhv. 3% og 17% (5,8).
- Lenalidomid som monoterapi har øget risiko af VTE (relativ risiko 2,5), men i kombination med dexamethason øges incidensen markant, således var incidensen af VTE 75% i et mindre studie med nydiagnosticerede MM patienter og mellem 8 til 16% i andre studier med relaps og refrakter MM (4,7,9).
- Incidensen af VTE i studier med kombination af thalidomid og dexamethason eller lenalidomid og dexamethason uden thromboemboliske profylakse var >7% (5).
- Høj dexamethason dosis (40 mg dag 1-4, 9-12 og 17-20/28-dage) er sammenlignet med lav dexamethason dosis (40 mg x 1 ugentlig i 4 uger) forbundet med højere VTE-risiko (26% vs 12%) og mortalitet (13% vs 4%), når det gives sammen med lenalidomid som initial behandling ved MM (10).
- Behandling med thalidomid i kombination med dexamethason og doxorubicin, cyclophosphamid eller melphalan uden thromboembolisk profylakse øger VTE-incidensen til mellem 2 og 58% (6).
- Behandling med thalidomid i kombination med dexamethason eller kemoterapi øger VTE-incidensen mere hos nydiagnosticeret patienter end patienter med relaps eller refraktær MM (6,9).
- Ved behandling med thalidomid eller lenalidomid er VTE-risikoen højest de første måneder efter at diagnosen er stillet (9). Bortezomib synes ikke at medføre øget VTE-risiko (5).

- Som tromboseprofylakse er der i studierne anvendt lavmolekylært heparin (LMH), acetylsalicylsyre (ASA) eller warfarin, men i langt de fleste tilfælde har det drejet sig om observationelle studier og kun enkelte randomiserede undersøgelser (11-15).
- Et randomiseret studie har undersøgt ASA (100 mg/d), warfarin (1,25 mg/d) og LMH (enoxaparin 40 mg/d) til nydiagnosticeret MM patienter behandlet med kombinationsregimer indeholdende thalidomid. Der var ingen forskel i VTE-incidensen, men et af eksklusionskriterierne var tidligere VTE (14).
- Et andet randomiseret studie har undersøgt ASA (100 mg/d) eller LMH (enoxaparin 40 mg/d) til nydiagnosticeret MM patienter behandlet med kombinationsregimer indeholdende lenalidomid. Der var ingen forskel i VTE-incidensen, men et af eksklusionskriterierne var VTE indenfor de sidste 12 måneder (15).
- Det anbefales at alle patienter bliver screenet for deres risiko for VTE (12,16,17).
- Det anbefales at patienter der er i behandling med thalidomid eller lenalidomid i kombination med steroider og/eller kemoterapi vurderes mhp. VTE profylakse. Det er fortsat uklare omkring hvilket præparat er mest effektivt; lavmolekylært heparin (LMH), lav dosis acetylsalicylsyre (ASA) eller lav dosis warfarin (18).
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) guideline 2013 anbefaler at MM patienter behandlet med thalidomid eller lenalidomid i kombination med kemoterapi og/eller dexametason behandles med ASA eller LMH. Lavrisiko patienter med ASA eller LMH og højrisiko patienter med LMH (19).
- MM patienter med én eller flere af følgende faktorer har høj risiko for VTE:
  - i. Høj dosis dexametason (risiko for VTE øges ved kombination med thalidomid, lenalidomid og kemoterapi)
  - ii. Diabetes
  - iii. Inflammatoriske sygdomme
  - iv. Kronisk hjerte- eller respirationsinsufficiens
  - v. Adipositas (BMI>30)
  - vi. Underkøstremitetparese eller immobilisation
  - vii. Tidligere VTE
  - viii. Kendt trombofili eller familiær disposition til VTE
  - ix. Erythropoitin eller hormon behandling
  - x. Antracyclin behandling
  - xi. Centralt vene kateter

**Fagudvalget anbefaler tromboseprofylakse efter følgende retningslinjer:**

Tromboseprofylakse til patienter med nydiagnosticeret MM, der behandles med thalidomid i kombination med dexamethason og/eller cytostatika;

- Til højrisiko patienter anbefales LMH i høj profylaksedosis (dalteparin 5.000 IE x 1 dgl, enoxaparin 40 mg x 1 dgl, tinzaparin 4.500 IE x 1 dgl) under hele behandlingsforløbet.
- Til lavrisiko patienter anbefales enten ASA (100 mg x 1 dgl) eller LMH (dalteparin 5.000 IE x 1 dgl, enoxaparin 40 mg x 1 dgl, tinzaparin 4.500 IE x 1 dgl) under hele behandlingsforløbet. LMH kan dog ændres til ASA efter 4-6 måneders behandling.
- Kontraindikationer mod tromboseprofylakse med LMH er: aktiv blødning eller kendt blødersygdom, trombocytopeni (<30-50 mia/l), svær hypertension (>200/120 mmHg), svær lever- eller nyresygdom, tidligere heparin-induceret trombocytopeni.

Tromboseprofylakse til patienter med relaps/refraktær MM, der behandles med thalidomid eller lenalidomid i kombination med dexametason og/eller cytostatika eller med pomalidomid i kombination med dexametason;

- Til højrisiko patienter anbefales LMH i høj profylaksedosis (dalteparin 5.000 IE x 1 dgl, enoxaparin 40 mg x 1 dgl, tinzaparin 4.500 IE x 1 dgl) under hele behandlingsforløbet.
- Til lavrisiko patienter anbefales ASA (100 mg x 1 dgl) under hele behandlingsforløbet.
- Kontraindikationer mod tromboseprofylakse med LMH er: aktiv blødning eller kendt blødersygdom, trombocytopeni (<30-50 mia/l), svær hypertension (>200/120 mmHg), svær lever- eller nyresygdom, tidligere heparin-induceret trombocytopeni.

Udover ovenstående anbefaler fagudvalget at tromboseprofylakse til MM patienter, der bliver indlagt af medicinsk eller kirurgisk årsag, følger vanlige standard anbefalinger.

## Referencer

1. Mandalà M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guide-lines. *Ann Oncol* 2011;22 Suppl 6:vi85-92.
2. Kristinsson SY, Fears TR, Gridley G, et al. Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undeter-mined significance and multiple myeloma. *Blood* 2008;112(9):3582-6.
3. El Accaoui RN, Shamseddeen WA, Taher AT. Thalidomide and thrombosis. A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2007 Jun;97(6):1031-6.
4. Yang B, Yu RL, Chi XH, et al. Lenalidomide treatment for multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013 May 14;8(5):e64354.
5. Musallam KM, Dahdaleh FS, Shamseddine AI, et al. Incidence and prophylaxis of venous thromboembolic events in multiple myeloma patients receiving immu-nomodulatory therapy. *Thromb Res* 2009;123(5):679-86.
6. Palumbo A, Davies F, Kropff M, et al. Consensus guidelines for the optimal management of adverse events in newly diagnosed, transplant-ineligible patients receiving melphalan and prednisone in combination with tha-lidomide (MPT) for the treatment of multiple myeloma. *Ann Hematol* (2010) 89:803–811.
7. Carrier M, Le Gal G, Tay J, et al. Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011;9(4):653-63.
8. von Lilienfeld-Toal M, Hahn-Ast C, Furkert K, et al. A systematic review of phase II trials of thalido-mide/dexamethasone combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2008;81(4):247-52.
9. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22(2):414-23.
10. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. for the Eastern Cooperative Oncology Group. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 29–37.
11. Hicks LK, Haynes AE, Reece DE, et al. Hematology Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care. A metaanalysis and systematic review of thalidomide for patients with pre-viously untreated multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2008;34(5):442-52.
12. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al. Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology and UK Myeloma Forum. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011;154(1):76-103.
13. Kato A, Takano H, Ichikawa A, et al. A retrospective cohort study of venous thromboembolism(VTE) in 1035 Japanese myeloma patients treated with thalidomide; lower incidence without statistically significant association between specific risk factors and development of VTE and ef-fects of thromboprophylaxis with aspirin and warfarin. *Thromb Res* 2013;131(2):140-4.
14. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, et al. Aspirin, Warfarin, or Enoxaparin Thromboprophylaxis in Patients With Multiple Myeloma Treated With Thalidomide:A Phase III, Open-Label, Randomized Trial. *JCO*, 2011, 8:986-993.
15. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*, 2012, 119:933-939
16. Elice F, Rodeghiero F. Hematologic malignancies and thrombosis. *Thromb Res* 2012;129(3):360-6.
17. Siragusa S, Armani U, Carpenedo M, et al. Italian Society for Haemo-stasis and Thrombosis. Prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST)1. *Thromb Res* 2012;129(5):e171-6.
18. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemos.* 2013;11(1):56-70.
19. Lyman G, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *JCO*, 2013, 31:2189-2204.

**Bilag 7. Oversigt over studier med thalidomid, bortezomib og lenalidomid.**

Artikel	<b>Glasmacher et al BJH 2005</b>	<b>Yakoub-Agha et al EJH 2011</b>	<b>Kropff et al Haematologica 2012</b>
Studie	Metaanalyse 42 fase 2 studier	Fase 3 Non-inferiority	Fase 3 (OPTIMUM)
Antal patienter	1629	400	499
Alder	62 (range 58-64)	>70 år 40 % af patienterne	64 (33-86)
Tidligere behandling	NA	≥ 1 tidligere behandling	1-3 tidligere behandlinger
Behandling	Thalidomid monoterapi	Thalidomid 100 mg vs 400 mg  Tillæg af dexamethason 40 mg i 4 dage hver 4. uge ved stabil sygdom efter 12 uger eller ved sygdomsprogression	Dexamethason 40 mg vs Thalidomid 100 mg vs Thalidomid 200 mg vs Thalidomid 400 mg
Behandlings serier	NA	12 mdr	12 serier af 28 dage
Dosis	Thalidomid 200 – 800 mg/dag	Thalidomid 100 mg/dag Thalidomid 400 mg/dag	Dexamethason 40 mg dag 1-4, 9-12 og 17-20 de første 4 serier, herefter dag 1-4.  Thalidomid 100 mg/dag  Thalidomid 200 mg/dag  Thalidomid 400 mg/dag
Respons ≥ partiel respons	30%	15% vs 28%	Dexa 25% Thal100 21% Thal200 18% Thal400 21%
Effekt	1 års EFS fra 10 af 42 studier 35% Median EFS fra 12 af 42 studier 12 mdr  1 års OS fra 10 af 42 studier 60% Median OS i 10 af 42 studier 14 mdr	Median PFS 7,4 vs 10,5 mdr (non-sig)  Median OS 23,3 vs 30,6 mdr (non-sig)	Median TTP Dexa 6,1 mdr Thal100 7,0 mdr Thal200 7,6 mdr Thal400 9,1 mdr (non-sig)  Median OS Dexa NR Thal100 30,0 mdr Thal200 25,6 mdr Thal400 NR (non-sig)
Dosisreduktion		14% vs 65% (sig)	Median dosis Thal100 100 mg/dag Thal200 198 mg/dag Thal400 256 mg/dag

Artikel (fortsat)	<b>Glasmacher et al BJH 2005</b>	<b>Yakoub-Agha et al EJH 2011</b>	<b>Kropff et al Haematologica 2012</b>
Ophørt pga toksicitet	13,5% i 34 af 42 studier	41% vs 47% (non-sig)	Dexa 17% Thal100 12% Thal200 15% Thal400 18%
Venøs tromboemboli	5% Ingen planlagt tromboseprofylakse	6% vs /% Ingen planlagt tromboseprofylakse	3,2% Ingen planlagt tromboseprofylakse

Historisk



Artikel	<b>Hjorth et al EJH 2012</b>	<b>Garderet et al JCO 2012</b>	<b>Richardson et al NEJM 2005</b>
Studie	Fase 3  Lukket pga. manglende inklusion	Fase 3 (MMVAR/IFM 2005-04)	Fase 3 (APEX)
Antal patienter	131	269	669
Alder	71 (38-85)	61 (29-76)	61 (47-74)
Tidligere behandling	Melphalan refraktærer	Relaps efter højdosis kemoterapi	1-3 tidligere behandlinger
Behandling	Thalidomid + Dexamethason vs Bortezomib + Dexamethason	Thalidomid + Dexamethason vs Thalidomid + Bortezomib + Dexamethason	Dexamethason vs bortezomib  Ved progression på Dexamethason mulighed for behandling med Bortezomib i et ledsagende studie
Behandlings serier	Til bedste respons + yderligere 2 serier, genoptaget ved progression, ved refraktær sygdom cross-over til modsat behandling	12 mdr	Ca. 40 uger
Dosis	Thalidomid 50 mg/dag, optrapning med 50 mg hver 3. uge til max 200 mg/dag + Dexamethason 40 mg dag 1-4 hver 3. uge  Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> dag 1, 4, 8 og 11 + Dexamethason 20 mg dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 hver 3. uge	Thalidomid 200 mg/dag + Dexamethason 40 mg dag 1-4 hver 3. uge +/- Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> dag 1, 4, 8 og 11 hver 3. uge i 6 mdr, herefter dag 1, 8, 15 og 22 hver 6. uge i 6 mdr	Dexamethason 40 mg dag 1-4, 9-12 og 17-20 i 5 uger 4 serier herefter dag 1-4 i 4 uger 5 serier  Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> dag 1, 4, 8 og 11 hver 3. uge 8 serier, herefter dag 1, 8, 15 og 22 hver 4. uge 3 serier
Respons ≥ partiel respons	55% vs 63%	74% vs 86%	18% vs 38%
Effekt	Median PFS 9,0 vs 7,2 mdr (non-sig)  Median OS 22,8 vs 19,0 mdr (non-sig)	Median TTP 13,8 mdr vs 19,5 mdr (sig)  Median PFS 13,6 mdr vs 18,3 mdr (sig)  Median OS efter 24 mdr (non-sig)	Median TTP 3,49 mdr vs 6,22 mdr (sig)  Median OS 23,7 mdr vs 29,8 mdr (sig)
Dosisreduktion	NA	NA	NA
Ophørt pga toksicitet	NA	9% vs 28%	29% vs 37%
Venøs tromboemboli	10% vs 2% Ingen planlagt tromboseprofylakse	Ingen forskel Tromboseprofylakse i form LMH	NA

Artikel	<b>Orlowski et al JCO 2007</b>	<b>Weber et al NEJM 2007</b>	<b>Dimopoulos et al NEJM 2007</b>
Studie	Fase 3	Fase 3 (MM-009)	Fase 3 (MM-010)
Antal patienter	646	353	351
Alder	61 (28-88)	63 (36-86)	63 (33-84)
Tidligere behandling	≥ 1 tidligere behandling	≥ 1 tidligere behandling	≥ 1 tidligere behandling
Behandling	Bortezomib vs Bortezomib + Pegyleret Liposomalt Doxorubicin (PLD)	Lenalidomid + Dexamethason vs Placebo + Dexamethason	Lenalidomid + Dexamethason vs Placebo + Dexamethason
Behandlings serier	Til progression eller intolerabel toksicitet	Til progression eller intolerabel toksicitet	Til progression eller intolerabel toksicitet
Dosis	Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> dag 1, 4, 8 og 11 hver 3. uge +/- PLD 30 mg/m <sup>2</sup> dag 4 hver 3. uge	Dexamethason 40 mg dag 1-4, 9-12 og 17-20 hver 28. dag i 4 serier herefter dag 1-4 + Lenalidomid/placebo 25 mg dag 1-21 hver 28. dag	Dexamethason 40 mg dag 1-4, 9-12 og 17-20 hver 28. dag i 4 serier herefter dag 1-4 + Lenalidomid/placebo 25 mg dag 1-21 hver 28. dag
Respons ≥ partiel respons	41% vs 44%	19,9% vs 61%	24% vs 60,3%
Effekt	Median TTP 6,5 mdr vs 9,3 mdr (sig)  Median PFS 6,5 mdr vs 9,0 mdr (sig)  15 mdrs OS 65% vs 76% (sig)	Median TTP 4,7 mdr vs 11,1 mdr (sig)  Median OS 20,2 mdr vs 29,6 mdr (sig)	Median TTP 4,7 mdr vs 11,3 mdr (sig)  Median OS 20,6 mdr vs NR (sig)
Dosisreduktion	NA	NA	NA
Ophørt pga toksicitet	NA	10,2% vs 19,8	8,8% begge grupper
Venøs tromboemboli	NA	3,4% vs 14,7% Tromboseprofylakse efter individuel vurdering	4,7% vs 8,5% Tromboseprofylakse efter individuel vurdering

GRADE

<b>Klinisk spørgsmål:</b>								
Nydiagnosticerede myelomatosepatienter, som ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte – effekt på tid til progression (TTP) eller progressionsfri overlevelse (PFS)								
Graduering af evidens						Resultater		
Studier	Bias	Generaliserbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidensniveau	Relativ effekt	Absolut effekt	
							Komparator	Intervention
<b>Melfalan-Prednisolon-Thalidomid vs. Melfalan-Prednisolon</b>								
<b>Facon et al Lancet 2007</b>	Nogen risiko <sup>1</sup>	Moderat <sup>2,3,5</sup>	Høj	Delvis	<b>moderat</b>	1,53 (p<0,001)	PFS 18 mdr.	PFS 27,5 mdr.
<b>Palumbo et al Lancet 2006</b>	Nogen risiko <sup>1,4</sup>	Moderat <sup>2,5</sup>	Høj	Delvis	<b>moderat</b>	1,5 (p=0,004)	PFS 14,5 mdr.	PFS 21,8 mdr.
<b>Hulin et al JCO 2009</b>	Lav risiko	Moderat <sup>2,3,5</sup>	Høj	Delvis	<b>moderat/</b>	1,3 (p=0,001)	PFS 18,5 mdr.	PFS 24,1 mdr.
<b>Waage et al Blood 2010</b>	Lav risiko	Moderat <sup>5</sup>	Høj	Delvis	<b>lavt</b>	1,07 (NS)	PFS 14 mdr.	PFS 15 mdr.
<b>Wijermans et al JCO 2010</b>	Nogen risiko <sup>1</sup>	Moderat <sup>2,5</sup>	Høj	Delvis	<b>moderat</b>	1,4 (p<0,002)	PFS 11 mdr.	PFS 15 mdr.
<b>Beksac et al JCO 2010</b>	Nogen risiko <sup>1,4</sup>	Moderat <sup>2</sup> Kun Tyrkiet	Høj	Delvis	<b>moderat</b>	1,5 (NS)	DFS <sup>7</sup> 14 mdr.	DFS <sup>7</sup> 21 mdr.
<b>Sacchi et al Leuk/Lymphoma 2007</b>	Nogen risiko <sup>1</sup>	Moderat <sup>2,5</sup>	Høj	Delvis	<b>moderat</b>	1,5 (p=0,02)	PFS 22 mdr.	PFS 33 mdr.
<b>Melfalan-Prednisolon-Bortezomib vs. Melfalan-Prednisolon</b>								
<b>San Miguel et al NEJM 2008, og JCO 2012</b>	Lav risiko	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Delvis	<b>højt</b>	1,4 (p<0,001)	TTP 16,6 mdr.	TTP 24 mdr.
<b>Cyclophosphamid-Prednisolon-Thalidomid vs. Melfalan-Prednisolon</b>								
<b>Morgan et al Blood 2011</b>	Lav risiko	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Delvis	<b>lavt</b>	1,05 (NS)	PFS 12,4 mdr.	PFS 13 mdr.

Graduering af evidens						Resultater		
Studier	Bias	Generaliserbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidensniveau	Absolut effekt		
						Komparator	Intervention	
<b>Bendamustin-Prednisolon vs. Melphalan-Prednisolon</b>								
<b>Pönish et al JCRO 2006</b>	Nogen Risiko	Moderat <sup>2</sup> Kun Østtyskland	Høj	Delvis	<b>moderat</b>	1,4 (p<0,02)	TTP 10 mdr.	TTP 14 mdr.
<b>Melphalan-Prednisolon-Lenalidomid + Lenalidomid vs. Melphalan-Prednisolon-Lenalidomid vs. Melphalan-Prednisolon</b>								
<b>Palumbo et al NEJM 2012</b>	Nogen risiko <sup>1</sup>	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Delvis	<b>Højt</b>	2,3 (p<0.001)	MP: PFS 13 mdr. MP-R: 14 mdr.	MPR-R: PFS 31 mdr.

Historisk

<b>Klinisk spørgsmål:</b>								
Nydiagnosticeret myelomatose patienter som ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcelle støtte – effekt på overlevelse (OS)								
<b>Graduering af evidens</b>						<b>Resultater</b>		
<b>Studier</b>	<b>Bias</b>	<b>Generaliserbarhed</b>	<b>Præcision</b>	<b>Konsistens</b>	<b>Overordnet evidensniveau</b>	<b>Relativ effekt</b>	<b>Absolut effekt</b>	
							<b>Komparator</b>	<b>Intervention</b>
<b>Melfalan-Prednisolon-Thalidomid vs. Melfalan-Prednisolon</b>								
<b>Facon et al Lancet 2005</b>	Nogen risiko <sup>1</sup>	Moderat <sup>2,3,5</sup>	Høj	Delvis	<b>moderat</b>	1,55 (p=0,0006)	Median 33,2 mdr.	Median 51,6 mdr.
<b>Palumbo et al Lancet 2006</b>	Nogen risiko <sup>1,4</sup>	Moderat <sup>2,5</sup>	Høj	Delvis	<b>moderat</b>	0,95 (NS)	Median 47,6 mdr.	Median 45 mdr.
<b>Hulin et al JCO 2009</b>	Lav risiko	Moderat <sup>2,3,5</sup>	Høj	Delvis	<b>moderat</b>	1,51 (p=0,028)	Median 29,1 mdr.	Median 44 mdr.
<b>Waage et al Blood 2010</b>	Lav risiko	Moderat <sup>5</sup>	Høj	Delvis	<b>lavt</b>	0,91 (NS)	Median 32 mdr.	Median 29 mdr.
<b>Wijermans et al JCO 2010</b>	Nogen risiko <sup>1,3</sup>	Moderat <sup>2,5</sup>	Høj	Delvis	<b>moderat</b>	1,29 (p=0,05)	Median 31 mdr.	Median 40 mdr.
<b>Beksac et al EJH 2010</b>	Nogen risiko <sup>1</sup>	Moderat <sup>2</sup> kun Tyrkiet	Høj	Delvis	<b>moderat</b>	0,93 (NS)	Median 28 mdr.	Median 26 mdr.
<b>Sacchi et al Leuk/Lymphoma 2011</b>	Nogen risiko <sup>1,5</sup>	Moderat <sup>2,5</sup>	Høj	Delvis	<b>moderat</b>	1,63 (NS)	Median 32 mdr.	Median 52 mdr.
<b>Melfalan-Prednisolon-Bortezomib vs. Melfalan-Prednisolon</b>								
<b>San Miguel et al NEJM 2008, og JCO 2012</b>	Lav risiko	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Delvis	<b>højt</b>	1,31 (p<0,001)	Median 43,1 mdr.	Median 56,4 mdr..
<b>Cyclophosphamid-Prednisolon-Thalidomid vs. Melfalan-Prednisolon</b>								
<b>Morgan et al Blood 2011</b>	Lav risiko	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Delvis	<b>lavt</b>	1,08 (NS)	Median 30,6 mdr.	Median 33,2 mdr.

Studier	Graduering af evidens					Resultater		
	Bias	Generaliserbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidensniveau	Relativ effekt	Absolut effekt	
							Komparator	Intervention
<b>Bendamustin-Prednisolon vs. Melphalan-Prednisolon</b>								
<b>Pönish et al JCRO 2006</b>	Nogen Risiko	Moderat <sup>2</sup> Kun Østtyskland	Høj	Delvis	<b>lavt</b>	0,97 (NS)	Median 33 mdr.	Median 32 mdr.
<b>Melphalan-Prednisolon-Lenalidomid + Lenalidomid vs. Melphalan-Prednisolon-Lenalidomid vs. Melphalan-Prednisolon</b>								
<b>Palumbo et al NEJM 2012</b>	Nogen risiko <sup>1</sup>	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Delvis	<b>lavt</b>	1,0 (NS)	Median MP: ikke nået MPR: ikke nået	Median 45,2 mdr.

### Klinisk spørgsmål:

Nydiagnosticeret myelomatose patienter som ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcelle støtte – effekt på toksicitet

Graduering af evidens						Resultater		
Studier	Bias	Generaliserbarhed	Præcision	Kon-sistens	Overordnet evidens-niveau	Relativ effekt	Absolut effekt	
							Kom-parator	Inter-vention
<b>Melfalan-Prednisolon-Thalidomid vs. Melfalan-Prednisolon</b>								
<b>Facon et al Lancet 2007</b>	Nogen risiko <sup>1</sup>	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Delvis	<b>moderat</b>	Øget forekomst af DVT/PE, polyneuropati (PN), infektion og obstipation i MPT	DVT/PE 4% PN 0% Infektion 9% Obstipation 0%	DVT/PE 12% PN 6% Infektion 13% Obstipation 10%
<b>Palumbo et al Lancet 2006</b>	Nogen risiko <sup>1, 4</sup>	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Delvis	<b>moderat</b>	Øget forekomst af DVT/PE, polyneuropati (PN), infektion og obstipation i MPT	Grad 3-4 toksicitet: 22%	Grad 3-4 toksicitet: 55% PN grad 3-4: 10% DVT/PE 11%
<b>Hulin et al JCO 2009</b>	Lav risiko	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Delvis	<b>moderat</b>	Øget forekomst af polyneuropati (PN), DVT/PE og neutropeni (N) i MPT arm	PN grad 2: 3% DVT/PE 3% Neutropeni 9%	PN grad 2: 9% DVT/PE 6% Neutropeni 23%
<b>Waage et al Blood 2010</b>	Lav risiko	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Delvis	<b>højt</b> <sup>6</sup>	Øget forekomst af polyneuropati (PN) og non-neuropatisk neurologisk toksicitet (NN) i MPT arm	PN grad 3-4: 1%  NN grad 3-4: 2%	PN grad 3-4: 6%  NN grad 3-4: 8%
<b>Wijermans et al JCO 2010</b>	Nogen risiko <sup>1</sup>	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Delvis	<b>moderat</b>	Øget forekomst af polyneuropati (PN) og infektion i MPT arm	PN grad 3-4: 4% Infektion grad 3-4: 18%	PN grad 3-4: 23% Infektion grad 3-4: 28%
<b>Beksac et al EJH 2010</b>	Nogen risiko <sup>1, 4</sup>	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Delvis	<b>moderat</b>	Øget forekomst af infektion og polyneuropati (PN) i MPT arm	Infektion 7% PN 3,5%	Infektion 22,4% PN 8,6%

**Graduering af evidens**

**Resultater**



Studier	Bias	Generaliserbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidensniveau	Relativ effekt	Absolut effekt	
							Komparator	Intervention
<b>Sacchi et al Leuk/Lymfoma 2011</b>	Nogen risiko <sup>1, 4</sup>	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Delvis	<b>moderat</b>	Øget forekomst af DVT/PE, polyneuropati (PN) og obstipation i MPT arm	DVT/PE 0% PN 0% Obstipation 6%	DVT/PE 11% PN 6% Obstipation 17%
<b>Melfalan-Prednisolon-Bortezomib vs. Melfalan-Prednisolon</b>								
<b>San Miguel et al NEJM 2008, og JCO 2012</b>	Nogen risiko <sup>1</sup>	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Delvis	<b>højt</b>	Øget forekomst af polyneuropati (PN) i bortezomib arm	PN grad 3-4: Sensori: 14% Neuralgi: 9%	PN grad 3-4: Sensori: 0% Neuralgi: <1%
<b>Cyclophosphamid-Dexamethason-Thalidomid vs. Melfalan-Prednisolon</b>								
<b>Morgan et al Blood 2011</b>	Nogen risiko <sup>1</sup>	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Delvis	<b>højt</b>	Øget forekomst af VTE/PE og polyneuropati (PN) i CdT armen	VTE/PE 4,7% Grad 3-4 PN: 0,5% Motor: 1,2%	VTE/PE 15,9% Grad 3-4 PN: 2,6% Motor: 4%
<b>Bendamustin-Prednisolon vs. Melphalan-Prednisolon</b>								
<b>Pönish et al JCRO 2006</b>	Nogen Risiko <sup>1</sup>	Moderat <sup>2</sup> Kun Østtyskland	Høj	Delvis	<b>moderat<sup>1</sup></b>	QOL score for global health højere fra 4 mdr.	Global health score 60% 6 mdr.	Global health score 70% 6 mdr.
<b>Melphalan-Prednisolon-Lenalidomid + Lenalidomid vs. Melphalan-Prednisolon-Lenalidomid vs. Melphalan-Prednisolon</b>								
<b>Palumbo et al NEJM 2012</b>	Nogen risiko <sup>1</sup>	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Delvis	<b>moderat<sup>1</sup></b>	Øget forekomst af leukopeni, DVT/PE i lenalidomid arme. Lavere feasibility i lenalidomid arme	<b>Gr. 3-4 leukopeni:</b> MP: 15%, MPR: 31% <b>DVT/PE:</b> MP: 1% MPR: 5% <b>Ophør pga tox:</b> MP: 5% MPR: 14%	<b>Gr. 3-4 leukopeni:</b> MPR-R: 27% <b>DVT/PE:</b> MPR-R: 3% <b>Ophør pga tox:</b> 16%

1. Ublindet for både patienter og behandlere

2. Selekeret patientgruppe mht. performance og comorbiditet.
3. Selekeret patientgruppe mht. alder
4. Cross-over ved sygdomsprogression/relaps/stabil sygdom (ved stabil sygdom kun i Tyrkisk studie)
5. Europæisk population
6. Dobbelt-blindet
7. Disease free survival

Historisk

**Bilag 8.B** Evidensniveau for artikler vedr. relaps/refraktær sygdom

<b>Klinisk spørgsmål:</b>								
Myelomatose patienter med relaps/refraktær behandlingskrævende sygdom uanset alder hvor primær behandling ikke kan gentages (relaps/refraktær behandling) – <b>effekt på tid til progression (TTP) eller progressions fri overlevelse (PFS)</b>								
Graduering af evidens						Resultater		
Studier	Bias	Generaliserbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidensniveau	Relativ effekt	Absolut effekt	
							Komparator	Intervention
<b>Glasmacher et al BJH 2005</b>	Kun data på EFS	Kun data på EFS	Kun data på EFS	Ja	<b>Kan ikke vurderes</b>	Kan ikke vurderes	Kan ikke vurderes	Kan ikke vurderes
<b>Yakoub-Agha et al EJH 2011</b>	Nogen risiko <sup>1</sup>	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Ikke relevant	<b>Moderat</b>	1,42 (NS)	PFS 7,4 mdr.	PFS 10,5 mdr.
<b>Kropff et al Haematologica 2012</b>	Nogen risiko <sup>1</sup>	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Ikke relevant	<b>Moderat</b>	1,15 1,25 1,50 (NS)	TTP (Dexa) 6,1 mdr.	TTP Thalidomid 100/200/400 7,0/7,6/9,1 mdr.
<b>Hjorth et al EJH 2012</b>	Høj risiko  Studiet stoppet for inklusion før tid	Lav <sup>2</sup>  Nordisk studium	Høj	Ikke relevant	<b>Lavt</b>	0,8 (NS)	PFS 9,0 mdr.	PFS 7,2 mdr.
<b>Garderet et al JCO 2012</b>	Nogen risiko <sup>1, 3</sup>	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Ikke relevant	<b>Moderat</b>	1,41 (p=0.001)	TTP 13,8 mdr.	TTP 19,5 mdr.

### Klinisk spørgsmål:

Myelomatose patienter med relaps/refraktær behandlingskrævende sygdom uanset alder hvor primær behandling ikke kan gentages (relaps/refraktær behandling) – **effekt på tid til progression (TTP) eller progressions fri overlevelse (PFS)**

Graduering af evidens						Resultater		
Studier	Bias	Generaliserbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidensniveau	Relativ effekt	Absolut effekt	
							Komparator	Intervention
<b>Richardson et al NEJM 2005</b>	Nogen risiko <sup>1, 4</sup>	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Ikke relevant	<b>Moderat</b>	1,78 (p<0.001)	TTP 3,49 mdr.	TTP 6,22 mdr.
<b>Orlowski et al JCO 2007</b>	Nogen risiko <sup>1</sup>	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Ikke relevant	<b>Moderat</b>	1,43 (p=0.000004)	TTP 6,5 mdr.	TTP 9,3 mdr.
<b>Weber et al NEJM 2007</b>	Nogen risiko <sup>1, 5</sup>	Moderat <sup>2</sup> Kun USA og Canada	Høj	Ja <sup>9</sup>	<b>Moderat</b>	2,36 (p<0.001)	TTP 4,7 mdr.	TTP 11,1 mdr.
<b>Dimopoulos et al NEJM 2007</b>	Nogen risiko <sup>1, 5</sup>	Moderat <sup>2</sup> Kun Europa, Australien og Israel	Høj	Ja <sup>9</sup>	<b>Moderat</b>	2,40 (p<0.001)	TTP 4,7 mdr.	TTP 11,3 mdr.

### Klinisk spørgsmål:

Myelomatose patienter med relaps/refraktær behandlingskrævende sygdom uanset alder hvor primær behandling ikke kan gentages (relaps/refraktær behandling) – **effekt på overlevelse (OS)**

Studier	Graduering af evidens					Resultater		
	Bias	Generaliser-barhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidensniveau	Relativ effekt	Absolut effekt	
							Komparator	Intervention
<b>Glasmacher et al BJH 2005</b>	Nogen risiko <sup>1, 6, 7</sup>	Høj	Høj	Ja	<b>Moderat</b>	Kan ikke vurderes	Kan ikke vurderes	Kan ikke vurderes
<b>Yakoub-Agha et al EJH 2011</b>	Nogen risiko <sup>1</sup>	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Ikke relevant	<b>Moderat</b>	1,31 (NS)	OS 23,3 mdr.	OS 30,6 mdr.
<b>Kropff et al Haematologica 2012</b>	Nogen risiko <sup>1</sup>	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Ikke relevant	<b>Moderat</b>	NA (NS)	OS (Dexa) NR	OS Thalidomid 100/200/400 30/25,6/NR mdr.
<b>Hjorth et al EJH 2012</b>	Høj risiko Studiet stoppet for inklusion før tid	Lav <sup>2</sup> Nordisk studium	Høj	Ikke relevant	<b>Lavt</b>	0,83 (NS)	OS 22,8 mdr.	OS 19,0 mdr.
<b>Garderet et al JCO 2012</b>	Nogen risiko <sup>1, 3</sup>	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Ikke relevant	<b>Moderat</b>	1,09 (NS)	24 mdrs. OS 65%	24 mdrs. OS 71%

### Klinisk spørgsmål:

Myelomatose patienter med relaps/refraktær behandlingskrævende sygdom uanset alder hvor primær behandling ikke kan gentages (relaps/refraktær behandling) – **effekt på overlevelse (OS)**

Graduering af evidens						Resultater		
Studier	Bias	Generaliserbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidensniveau	Absolut effekt		
						Komparator	Intervention	
<b>Richardson et al NEJM 2005</b>	Nogen risiko <sup>1, 4</sup>	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Ikke relevant	<b>Moderat</b>	1,26 (p=0,001)	OS 23,7 mdr	OS 29,8 mdr.
<b>Orlowski et al JCO 2007</b>	Kun data på 15 mdrs. overlevelse	Kun data på 15 mdrs. overlevelse	Kun data på 15 mdrs. overlevelse	Ikke relevant	<b>Kan ikke vurderes</b>	1,17 (p=0,03)	15 mdrs. OS 65%	15 mdrs. OS 76%
<b>Weber et al NEJM 2007</b>	Nogen risiko <sup>1, 5</sup>	Moderat <sup>2</sup> Kun USA og Canada	Høj	Ja <sup>9</sup>	<b>Moderat</b>	1,47 (p<0,001)	OS 20,2 mdr.	OS 29,6 mdr.
<b>Dimopoulos et al NEJM 2007</b>	Nogen risiko <sup>1, 5</sup>	Moderat <sup>2</sup> Kun Europa, Australien og Israel	Høj	Ja <sup>9</sup>	<b>Moderat</b>	NA (p=0,03)	OS 20,6 mdr	OS NR

### Klinisk spørgsmål:

Myelomatose patienter med relaps/refraktær behandlingskrævende sygdom uanset alder hvor primær behandling ikke kan gentages (relaps/refraktær behandling) – **effekt på toksicitet**

Graduering af evidens						Resultater		
Studier	Bias	Generaliserbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidensniveau	Relativ effekt	Absolut effekt	
							Komparator	Intervention
<b>Glasmacher et al BJH 2005</b>	Nogen risiko <sup>1, 6, 7</sup>	Høj	Høj	Ja	<b>Moderat</b>	Kan ikke vurderes	Kan ikke vurderes	Kan ikke vurderes
<b>Yakoub-Agha et al EJH 2011</b>	Høj risiko <sup>1, 8</sup>	Moderat <sup>2</sup>	Nogen risiko <sup>8</sup>	Ikke relevant	<b>Moderat</b>	Øget toksicitet ved øget dosis af thalidomid	DVT/PE 6% PN 56% Forstoppelse 68% Somnolens 59%	DVT/PE 7% PN 68% Forstoppelse 81% Somnolens 71%
<b>Kropff et al Haematologi ca 2012</b>	Nogen risiko <sup>1</sup>	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Ikke relevant	<b>Moderat</b>	Øget toksicitet ved thalidomid	DVT/PE 3,2% PN NA Forstoppelse 16% Fatigue 22%	Alle Thal grupper DVT/PE 3,2% PN 36% Forstoppelse 42% Fatigue 24%



Graduering af evidens						Resultater		
Studier	Bias	Generaliserbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidensniveau	Relativ effekt	Absolut effekt	
							Komparator	Intervention
<b>Hjorth et al EJH 2012</b>	Høj risiko  Studiet stoppet for inklusion før tid	Lav <sup>2</sup>  Nordisk studium	Høj	Ikke relevant	<b>Lavt</b>	Thalidomid øget risiko for DVT/PE. Bortezimib øget risiko for PN	DVT/PE 10% PN 25%	DVT/PE 2% PN 42%
<b>Garderet et al JCO 2012</b>	Nogen risiko <sup>1, 3</sup>	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Ikke relevant	<b>Moderat</b>	Øget risiko for PN og trc.peni ved VTD	DVT/PE 10% Grad 3 til 4 PN 14% Trc.peni 7%	DVT/PE 9% Grad 3 til 4 PN 31% Trc.peni 17%

### Klinisk spørgsmål:

Myelomatose patienter med relaps/refraktær behandlingskrævende sygdom uanset alder hvor primær behandling ikke kan gentages (relaps/refraktær behandling) – **effekt på toksicitet**

Graduering af evidens							Resultater	
Studier	Bias	Generaliserbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidensniveau	Relativ effekt	Absolut effekt	
							Komparator	Intervention
<b>Richardson et al NEJM 2005</b>	Nogen risiko 1, 4	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Ikke relevant	<b>Moderat</b>	Mere toksicitet ved behandling med Bortezomib	PN 9% Trc.peni 11% Diarré 21% Kvalme 14%	PN 36% Trc.peni 35% Diarré 57% Kvalme 57%
<b>Orlowski et al JCO 2007</b>	Nogen risiko 1	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Ikke relevant	<b>Moderat</b>	Tillæg af PLD til Bortezomib medfører fler GI toksicitet og neutropeni	PN 39% Diarré 34% Opkastning 19% Neutropeni 20%	PN 35% Diarré 43% Opkastning 31% Neutropeni 35%
<b>Weber et al NEJM 2007</b>	Nogen risiko 1, 5	Moderat <sup>2</sup>  Kun USA og Canada	Høj	Ja <sup>9</sup>	<b>Moderat</b>	Hyppigere bivirkninger ved tillæg af lenalidomid	DVT/PE 3,4% Infektion 44% Trc.peni 6,9% PN 1,1%	DVT/PE 14,7% Infektion 67,8% Trc.peni 14,7% PN 1,7%
<b>Dimopoulos et al NEJM 2007</b>	Nogen risiko 1, 5	Moderat <sup>2</sup>  Kun Europa, Australien og Israel	Høj	Ja <sup>9</sup>	<b>Moderat</b>	Hyppigere bivirkninger ved tillæg af lenalidomid	DVT/PE 4,7% Neutropeni (grad 3+4) 2,3% Trc.peni (grad 3+4) 5,7%	DVT/PE 8,5% Neutropeni (grad 3+4) 29,5% Trc.peni (grad 3+4) 11,4%

1. Risiko for bias pga. studiet er firma sponsoreret.
2. Selekeret patientgruppe mht. Performance og comorbiditet.
3. Ikke blindet studie, manglende data om screening.
4. Cross-over ved manglende respons/sygdomsprogression.
5. Blindet.
6. Risiko for publikations bias kan ikke vurderes pga manglende forest plot.
7. Risiko for bias pga. Inklusion af retrospektive studier.
8. Ingen definition af toksicitets kriterier.
9. Mellem Weber et al NEJM 2007 og Dimopoulos et al NEJM 2007.

Historisk

**Bilag 8.C.** Evidensniveau for artikler vedr. relaps/refraktær sygdom, pomalidomid

**Klinisk spørgsmål:**

Myelomatose patienter med behandlingskrævende sygdom som tidligere er behandlet med alkylerende kemoterapi og er refraktær, eller relaps og refraktær overfor Thalidomid, Lenalidomid og Bortezomib. **Effekt på tid til progression (TTP).**

Studier	Gradering af evidens					Resultater		
	Bias	Generaliserbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidensniveau	Relativ effekt	Absolut effekt	
							Komparator	Intervention
<b>Leleu et al Blood 2013</b>	Nogen risiko <sup>1</sup>	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Ikke relevant	<b>Moderat</b>	1,21 (p=0,35)	TTP 4,8 mdr.	TTP 5,8 mdr.
<b>San Miguel et al Lancet Oncology 2013</b>	Nogen risiko <sup>1, 3</sup>	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Ikke relevant	<b>Moderat</b>	2,24 (p>0,0001)	TTP 2,1 mdr.	TTP 4.7 mdr.

### Klinisk spørgsmål:

Myelomatose patienter med behandlingskrævende sygdom som tidligere er behandlet med alkylerende kemoterapi og er refraktær, eller relaps og refraktær overfor Thalidomid, Lenalidomid og Bortezomib. **Effekt på overlevelse (OS).**

Studier	Gradering af evidens					Resultater		
	Bias	Generaliserbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidensniveau	Absolut effekt		
						Komparator	Intervention	
<b>Leleu et al Blood 2013</b>	Nogen risiko <sup>1</sup>	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Ikke relevant	<b>Moderat</b>	0,99 (p=0,45)	OS 14,9 mdr.	OS 14,8 mdr.
<b>San Miguel et al Lancet Oncology 2013</b>	Nogen risiko <sup>1, 3</sup>	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Ikke relevant	<b>Moderat</b>	1,57 (p=0,0285)	OS 8,1 mdr.	OS 12,7 mdr.

### Klinisk spørgsmål:

Myelomatose patienter med behandlingskrævende sygdom som tidligere er behandlet med alkylerende kemoterapi og er refraktær, eller relaps og refraktær overfor Thalidomid, Lenalidomid og Bortezomib. **Effekt på toksicitet.**

Studier	Gradering af evidens					Resultater		
	Bias	Generaliserbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidensniveau	Relativ effekt	Absolut effekt	
							Komparator	Intervention
<b>Leleu et al Blood 2013</b>	Nogen risiko <sup>1</sup>	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Ikke relevant	<b>Moderat</b>	Let øget forekomst af infektioner hos patienter behandlet med pomalidomid i 28 af 28 dage.	Grad 3 eller 4: Infektion 27% Neutropeni 58,5%	Grad 3 eller 4: Infektion 19% Neutropeni 65%
<b>San Miguel et al Lancet Oncology 2013</b>	Nogen risiko <sup>1, 3</sup>	Moderat <sup>2</sup>	Høj	Ikke relevant	<b>Moderat</b>	Øget forekomst af neutropeni og infektion i pomalidomid + dexamethason arm	DVT/PE 1% Infektioner 53% Neutropeni 21% PN 11%	DVT/PE 2% Infektioner 68% Neutropeni 51% PN 15%

1. Risiko for bias pga. studiet er firma sponsoreret.
2. Selektet patientgruppe mht. Performance og comorbiditet.
3. Cross-over ved manglende respons/sygdomsprogression.