

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 baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Hæmatologiske afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interesserter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for medicinsk behandling af Myelomatose under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af Rådet	December 2016	Udgave: 1.2 Dokument nr.: 265212 Dato: December 2016

Indholdsfortegnelse

1. Formål	2
2. RADS anbefalinger	3
3. Forkortelser	3
4. Baggrund.....	3
4.1 Introduktion	3
4.2 Patientgrundlag	4
5. Lægemidler.....	5
6. Metode	5
6.1 Litteratursøgning og –udvælgelse	5
6.2 Patienter, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål (PICO)	6
7. Effekt og bivirkninger	7
7.1 Behandlingsnaive myelomatose patienter.....	7
7.1.1 Effekt og bivirkninger	7
7.1.2 Værdier og præferencer	12
7.1.3 Compliance/convenience	12
7.1.4 Patientsikkerhed	12
7.1.5 Konklusion vedr. lægemidlerne	12
7.2 Myelomatosepatienter	13
7.2.1 Effekt og bivirkninger	13
7.2.2 Værdier og præferencer	17
7.2.3 Compliance/convenience	18
7.2.4 Patientsikkerhed	18
7.2.5 Konklusion vedr. lægemidlerne	19
7.3 Myelomatose patienter	19
7.3.1 Effekt og bivirkninger	19
7.3.2 Værdier og præferencer	20
7.3.3 Compliance/convenience	21
7.3.4 Patientsikkerhed	21
7.3.5 Konklusion vedr. lægemidlet.....	21

8. Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	23
9. Behandlingskriterier	30
10. Monitorering af effekten	30
11. Skiftekriterier	30
12. Seponeringskriterier/Behandlingsvarighed	31
13. Algoritme	31
14. Monitorering af lægemiddelforbruget	31
15. Revurderingskriterier	32
16. Bilag	32
17. Referencer	33

1. Formål

Formålet med RADS' behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer der anses for ligestillede.

Formålet med RADS' baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

Formålet med RADS' lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

Formålet med aktuelle baggrundsnotat er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen for myelomatose for følgende patienter:

- Nydiagnosticerede patienter med myelomatose, som ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (P_1)
- Patienter med progression af myelomatose, hvor primær behandling ikke kan gentages (P_2)
- 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_3)

Endvidere omtales kort behandling af nydiagnosticerede patienter med myelomatose, som er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. (P_0).

2. RADS anbefalinger

- At anvende Melphalan+Prednisolon+Bortezomib til >70 % af de nydiagnosticerede patienter med myelomatose, som ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.
- At anvende et af de ligestillede lægemidler Carfilzomib og Elotuzumab i kombination med Lenalidomid+Dexamethason til >70 % af patienter med progression af myelomatose, hvor primær behandling ikke kan gentages.
- At anvende Carfilzomib+Dexamethason til >70 % af patienter med progression af myelomatose, hvor primær behandling ikke kan gentages og patienten har Lenalidomid refraktær sygdom.
- At anvende de ligestillede lægemidler Pomalidomid+Dexamethason, eller Daratumumab monoterapi til >80 % af 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. Eftersom at Pomalidomid og Daratumumab har vidt forskellige virkningsmekanismer skal de patienter, der har behandlingssvigt på det først valgte lægemiddel tilbydes behandling med det andet.

3. Forkortelser

ASH	American Society of Haematology
D	Dexamethason
DMSG	Dansk Myelomatose Studie Gruppe
DOR	Duration of response
DVT	Dyb Venøs Trombose
EFS	Event-Free Survival
GRADE	The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, www.gradeworkinggroup.org
ISS	International Staging System
LMWH	lavmolekylært heparin
OS	Overall survival / samlet overlevelse
PFS	Progressionsfri overlevelse
PICO	Population, Intervention, Comparator, Outcome
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin under Danske Regioner
RCT	Randomiseret Clinical Trial
SPC	Lægemidlets godkendte produktresume
TTF	Time to Treatment Failure
TPP	Tid Til Progression
WHO	World Health Organisation

4. Baggrund

4.1 Introduktion

Myelomatose er en knoglemarvskræft, som rammer ca. 400 patienter om året, og som typisk ses hos den ældre del af befolkningen. Der er i alt ca. 1.800 patienter med myelomatose i Danmark. Behandlingen varetages af de hæmatologiske afdelinger og består overvejende af medicinsk behandling, herunder cytostatika og steroider.

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

Prognosen ved myelomatose er forbedret inden for de sidste to årtier, hvorfor prævalensen i befolkningen er stigende. Den forbedrede prognose skyldes indførelsen af højdosis kemoterapi med stamcellestøtte i begyndelsen af 1990'erne, den senere tilkomst af behandling med Thalidomid, Bortezomib og Lenalidomid, samt en 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 asymptotisk 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 asymptotiske 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 komorbiditet er indledende behandling med Bortezomib+Cyclophosphamid+Dexamethason, herefter Cyclophosphamid priming + høst af stamceller fra perifert blod, efterfulgt af højdosis kemoterapi (Melphalan) med stamcellestøtte. Størstedelen af de øvrige patienter får behandling med Melphalan+Prednisolon+Bortezomib, eller Lenalidomid+Dexamethason. En mindre gruppe ældre og skrøbelige patienter behandles med Cyclophosphamid eller Bendamustin i kombination med Prednisolon.

Ved sygdomsprogression efter primær behandling kan denne gentages, såfremt patienten har haft længerevarende effekt af behandlingen. Ved behov for behandlingsskift er mulighederne Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason, Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason eller Carfilzomib+Dexamethason. Myelomatose patienter med sygdom der er resistent overfor Carfilzomib, Elotuzumab, Lenalidomid og Bortezomib kan behandles med Pomalidomid+Dexamethason eller Daratumumab.

Som det fremgår af Dansk Myelomatose Studie Gruppens (DMSG) nationale retningslinjer for diagnostik og behandling af myelomatose på www.myeloma.dk er der fastlagte anbefalinger for indikation for behandling og monitorering af behandlingseffekt, responsvurdering og kriterier for recidiv, se bilag 1 og bilag 2.

Yderligere information om diagnostik, prognosticering og understøttende behandling er i samme retningslinjer.

4.2 Patientgrundlag

I Danmark er der skønsmæssigt 1.800 patienter med myelomatose. Omkring 400 patienter bliver diagnosticeret med myelomatose hvert år.

Denne vejledning gælder kun nydiagnosticerede patienter, som ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (ca. 200 patienter årligt), og patienter med første eller senere tilfælde af sygdomsprogression efter primær behandling, som skifter behandling (ca. 650 patienter årligt).

5. Lægemidler

Baggrundsnotatet omfatter behandling med følgende lægemidler:

Glukokortikoider

- H02AB02 dexamethason
- H02AB06 prednisolon*
- H02AB07 prednison*

Alkylerende midler

- L01AA01 cyclophosphamid
- L01AA03 melphalan
- L01AA09 bendamustin

Topoisomeraseenzym-II-hæmmere

- L01DB01 doxorubicin

Proteasomhæmmere

- L01XX32 bortezomib
- L01XX45 carfilzomib

Antistoffer

- L01XC24 daratumumab
- L01XC23 elotuzumab

Thalidomid analoger

- L04AX02 thalidomid
- L04AX04 lenalidomid
- L04AX06 pomalidomid

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

6. Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.regioner.dk).

6.1 Litteratursøgning og -udvælgelse

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 tekst søgeord: "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] og "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, hvoraf 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. Dette 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. Litteratursøgning er opdateret november 2015 med fokus på lenalidomid som primær behandling.

Ved opdatering af baggrundsnotat november 2016 se bilag 9 for oversigt over litteratursøgning og -udvælgelse.

6.2 Patienter, interventioner, komparatører og kritiske effektmål (PICO)

Patienter

P₀: 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 betydende komorbiditet (primær behandling).

P₁: 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).

P₂: Myelomatosepatienter med relaps/refraktær behandlingskrævende sygdom, hvor primær behandling ikke kan gentages (relaps/refraktær behandling).

P₃: 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.

Interventioner og komparatører

For patientgruppe P₁ vurderes følgende intervention:

I₁: Melphalan+Prednisolon+Bortezomib

I₂: Melphalan+Prednisolon+Thalidomid

I₃: Melphalan+Prednisolon

I₄: Lenalidomid+Dexamethason

Komparator er for hver kombinationsbehandling de øvrige når muligt.

*<10 % af behandlingsnaive patienter per år vil pga. alder eller komorbiditet blive behandlet med enten Cyclophosphamid+Prednisolon eller Bendamustin+Prednisolon.

For patientgruppe P₂ vurderes følgende interventioner:

I₅: Thalidomid+Dexamethason

I₆: Bortezomib+Dexamethason

I₇: Lenalidomid+Dexamethason

I₈: Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason

I₉: Carfilzomib+Dexamethason

I₁₀: Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason

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

Ved opdatering af baggrundsnotatet november 2016 vurderes følgende interventioner: Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason, Carfilzomib+Dexamethason og Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason. Se bilag 9 for information om evidensgennemgangen for I₈-I₁₀.

For patientgruppe P₃ vurderes følgende interventioner:

- I₁₁: Dexamethason
- I₁₂: Pomalidomid+Dexamethason
- I₁₃: Daratumumab

Komparator er for hver behandling de øvrige.

Ved opdatering af baggrundsnotatet november 2016 vurderes følgende intervention:
Daratumumab (I₁₃). Komparator er Pomalidomid+Dexamethason. Se bilag 9.

Kritiske effektmål (outcome)

- O₁: Tid til progression (TTP)
- O₂: Progressionsfri overlevelse (PFS)
- O₃: Overlevelse (OS)
- O₄: Toksicitet

Ved opdatering november 2016 er de kritiske effekt-/bivirkningsmål yderligere specifiseret for patientgruppe P₂ og P₃, se bilag 9.

7. Effekt og bivirkninger

De følgende afsnit omhandler lægemidlernes effekt og bivirkninger, fagudvalgets værdier og præferencer, compliance-/conveniencemæssige forhold, og patientsikkerhedsaspekter.

7.1 Behandlingsnaive myelomatose patienter

der er behandlingskrævende og ikke kandidater til højdosis kemoterapi med perifer stamcellestøtte (primær behandling) (P₁).

7.1.1 Effekt og bivirkninger

Melphalan+Prednisolon+Thalidomid (I₂)

Behandling med Melphalan+Prednisolon+Thalidomid versus Melphalan+Prednisolon har i 3 randomiserede, kliniske studier af ældre patienter vist forlænget PFS og OS ved tillæg af Thalidomid (3-5). Yderligere to studier viste forlænget PFS, men ikke forlænget overlevelse (6,7), og endelig har to studier ikke vist effekt på PFS og OS (8,9). Resultaterne af de gennemførte Melphalan+Prednisolon+Thalidomid studier er resumeret i bilag 3. Det nordiske (8) studie inkluderede også de ældste og mest svække patienter (>75 år og WHO performance stadium >2) og fandt tegn på øget forekomst af tidlig død ved Melphalan+Prednisolon+Thalidomid behandling i denne gruppe. 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 blev ikke som standard givet trombose profylakse i det nordiske studie.

Metaanalyse af alle Melphalan+Prednisolon+Thalidomid (I₂) vs. Melphalan+Prednisolon (I₃) studier har vist forlænget OS ved tillæg af Thalidomid (10).

Tillæg af Thalidomid til Melphalan+Prednisolon behandling er forbundet med øget risiko for væsentlige bivirkninger og toksicitet. Ved en metaanalyse af de 6 fase 3 Melphalan+Prednisolon+Thalidomid (I₂) vs. Melphalan+Prednisolon (I₃) studier var der en

forekomst af ikke-hæmatologiske grad 3-4 bivirkninger hos 40 % af patienter i Melphalan+Prednisolon+Thalidomid behandling overfor 18 % ved Melphalan+Prednisolon behandling (11). Mindst 75 % af grad 3 og 4 bivirkninger blev observeret inden for de første 6 måneders behandling. Neurologiske bivirkninger til længerevarende behandling med Thalidomid er hyppige, herunder sensorisk eller sensomotorisk polyneuropati. I metaanalysen forekom alvorlig grad 3 og 4 neurologiske bivirkninger hos 15 % af de Melphalan+Prednisolon+Thalidomid behandlede overfor 3 % ved Melphalan+Prednisolon 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 \geq grad 2.

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

Melphalan+Prednisolon+Bortezomib (I₁)

Et randomiseret studie (VISTA-studiet) har vist forbedret TTP og OS hos ældre patienter ved tillæg af Bortezomib til induktionsbehandling med Melphalan+Prednisolon sammenlignet med Melphalan+Prednisolon 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 behandlede med Melphalan+Prednisolon+Bortezomib med en alder under eller over 75 år. Behandling med Melphalan+Prednisolon+Bortezomib ser ud til 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 Bortezomibholdige regimer (15). Melphalan+Prednisolon+Bortezomib er tolerabel og effektiv hos patienter med let til moderat nyrepåvirkning (14) og et Bortezomibholdigt regime foretrækkes ved nyrepåvirkning, idet Bortezomib kan doseres uafhængig af nyrefunktionen og medfører højere sandsynlighed for reversibilitet af nyrepåvirkning end ikke Bortezomibholdige 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).

Traditionel Melphalan+Prednisolon+Bortezomib behandling fordrer ambulant fremmøde til behandling 4 gange inden for 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 Melphalan+Prednisolon+Bortezomib regime har vist sammenlignelig respons, PFS og OS med det oprindelige Melphalan+Prednisolon+Bortezomib 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 Melphalan, Prednisolon og Bortezomib i forhold til en given patients alder, performancestatus og konkurrerende lidelser, se bilag 4.

Behandling med Melphalan+Prednisolon+Bortezomib er sammenlignet med 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 udalt i gruppen af patienter behandlet med Bortezomib+Thalidomid+Prednisolon. Patienter behandlet med Melphalan+Prednisolon+Bortezomib havde flere infektioner og mere knoglemarvspåvirkning, hvorimod patienter behandlet med Bortezomib+Thalidomid+Prednisolon havde flere kardielle komplikationer.

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

Lenalidomid+Dexamethason (I₄)

Behandling med Lenalidomid+Dexamethason er sammenlignet med Melphalan+Prednisolon+Thalidomid i et randomiseret studie, kaldet FIRST-studiet (25). Studiet inkluderede 1.623 patienter og sammenlignede 3 behandlingsarme. Standardarmen bestod af 12 serier Melphalan+Prednisolon+Thalidomid. De 2 eksperimentelle behandlingsarme bestod af hhv. en arm med fikseret 18 serier Lenalidomid+Dexamethason og en arm med fortsat (continued) Lenalidomid+Dexamethason behandling indtil progressiv sygdom.

Primær end-point var progressionsfri overlevelse (PFS), som var signifikant længere ved Lenalidomid+Dexamethason (continued) end de to andre grupper (Melphalan+Prednisolon+Thalidomid og Lenalidomid+Dexamethason (18 serier)). PFS var 25,5 måneder, 20,7 måneder og 21,2 måneder for henholdsvis Lenalidomid+Dexamethason (continued), Lenalidomid+Dexamethason (18 serier) og Melphalan+Prednisolon+Thalidomid. Der var ingen forskel i PFS mellem Melphalan+Prednisolon+Thalidomid og Lenalidomid+Dexamethason (18 serier).

Fire års overall survival (OS) var signifikant længere for Lenalidomid+Dexamethason (continued) end Melphalan+Prednisolon+Thalidomid, men der var ingen signifikant forskel i OS mellem Lenalidomid+Dexamethason (continued) og Lenalidomid+Dexamethason (18 serier). Fire års OS var henholdsvis 59 %, 56 % og 51 % for Lenalidomid+Dexamethason (continued), Lenalidomid+Dexamethason (18 serier) og Melphalan+Prednisolon+Thalidomid.

I FIRST-studiet var livskvalitet et sekundært end-point. Der blev indsamlet livskvalitetsdata (EQ-5D, QLQ-MY20 og QLQ-C30) efter 1. serie, 3, 6, 12 og 18 måneders behandling samt ved sygdomsprogression. Da patienter behandlet med Lenalidomid+Dexamethason (continued og 18 serier) er behandlet ens de første 18 måneder blev de to grupper samlet i en. Data viser blandt andet at livskvaliteten bedres for begge grupper (Lenalidomid+Dexamethason og Melphalan+Prednisolon+Thalidomid) under behandling, men betydningen af bivirkninger for livskvalitet scorede mindre hos patienter behandlet med Lenalidomid+Dexamethason (54).

I et andet studie har behandling med Melphalan+Prednisolon+Lenalidomid sammenlignet med Melphalan+Prednisolon vist forbedret responsrate, men ikke forbedret PFS (23). Hvis Melphalan+Prednisolon+Lenalidomid efterfølges af Lenalidomid vedligeholdelse blev der set en markant forlænget PFS i forhold til Melphalan+Prednisolon eller Melphalan+Prednisolon+Lenalidomid induktionsbehandling uden vedligeholdelse (31 vs. 13 vs. 14 måneder). Denne forskel i PFS sås ikke hos patienter ældre end 75 år. 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).

Melphalan+Prednisolon+Bortezomib (I₁) versus Melphalan+Prednisolon+Thalidomid (I₂) versus Lenalidomid+Dexamethason (I₄)

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

Der var en signifikant forskel i respons, hvor komplet remission blev opnået hos 21 % behandlede med Melphalan+Prednisolon+Bortezomib vs. 13 % ved Melphalan+Prednisolon+Thalidomid. Desuden blev der med en median follow-up på 34 måneder observeret en signifikant forlænget PFS (32,5 vs. 22,9 måneder) og signifikant forlænget OS (79,7 vs. 45,1 måneder) ved behandling med Melphalan+Prednisolon+Bortezomib. Gevinsten ved Melphalan+Prednisolon+Bortezomib var den samme i subgrupper defineret 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.

I henhold til FIRST-studiet (25) er Lenalidomid+Dexamethason (continued) bedre end Melphalan+Prednisolon+Thalidomid i forhold til PFS og OS for patienter både over og under 75 år. Der findes ikke randomiserede studier med sammenligning af Melphalan+Prednisolon+Bortezomib og Lenalidomid+Dexamethason. Men FIRST-studiet (25) angiver, at der muligvis er mindre benefit af Lenalidomid+Dexamethason hos patienter med dårlige prognostika såsom højrisiko cytogenetik og høj laktatdehydrogenase.

Andre regimer

Cyclophosphamid+Thalidomid+Dexamethason (attenuated)

Behandling med 3-stof kombinationsbehandling med peroral Cyclophosphamid+Thalidomid+Dexamethason er sammenlignet med konventionel Melphalan+Prednisolon i et britisk randomiseret studie (26). Cyclophosphamid+Thalidomid+Dexamethason (attenuated) 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 Cyclophosphamid+Thalidomid+Dexamethason regime, som anvendtes som induktionsbehandling hos yngre forud for stamcellehøst i det parallelle britiske Cyclophosphamid+Thalidomid+Dexamethason vs. Vincristin+Adriamycin+Dexamethason studie – derfor fik regimet betegnelsen Cyclophosphamid+Thalidomid+Dexamethason (attenuated), eller CTDa, hvor det lille a indikerer attenuated.

Cyclophosphamid+Thalidomid+Dexamethason (attenuated) var forbundet med højere responsrater end konventionel Melphalan og Prednisolon, men der var ingen forskel i PFS eller OS (26). Cyclophosphamid+Thalidomid+Dexamethason (attenuated) viste en trend for bedre PFS og OS i gruppen af patienter med ikke-højrisiko cytogenetik, men dette var ikke signifikant. Cyclophosphamid+Thalidomid+Dexamethason (attenuated) regimet var forbundet med højere forekomst af venøs tromboembolisk sygdom og neuropati. Der er således ikke

dokumentation for behandlingsfordel ved valg af Cyclophosphamid+Thalidomid+Dexamethason (attenuated) frem for Melphalan+Prednisolon.

Bendamustin+Prednisolon

Et mindre randomiseret studie har vist, at Bendamustin+Prednisolon medførte højere rate af komplet respons end Melphalan+Prednisolon (32 % vs. 13 %) og signifikant forlænget tid til treatment failure (TTF) (14 vs. 10 måneder), men der var ingen forskel i OS (32 vs. 33 måneder) (27). Såvel Bendamustin (150 mg/m² dag 1 og dag 2) og Melphalan (15 mg/m² 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 komplet respons indikerer, at bendamustin er et aktiv cytostatikum ved myelomatose. Bendamustin er ikke neurotoxisk og Bendamustin+Prednisolon kan derfor specielt overvejes hvor præeksisterende neuropati hos patienten gør behandling med Melphalan+Prednisolon+Thalidomid eller Bortezomib uegnet. Bendamustin kan alene gives intravenøst, hvilket gør regimet mere belastende end konventionel Melphalan+Prednisolon, og der er ikke evidens for, at Bendamustin+Prednisolon forlænger den samlede overlevelse frem for Melphalan+Prednisolon.

Vedligeholdelsesbehandling

Flere studier har undersøgt værdien af vedligeholdelsesbehandling med Thalidomid, Bortezomib, Lenalidomid, Prednisolon eller interferon-a 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 blev der hos patienter med højrisiko cytogenetik observeret 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 kan tilskrives vedligeholdelsesbehandlingen med Bortezomib+Thalidomid eller den mere intensive 4-stofs induktionsbehandling.

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

Vedligeholdelsesbehandling med Prednisolon 50 mg hver anden dag har i et studie vist forlænget PFS (14 vs. 5 måneder) 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 blev observeret forekomst af > grad 3 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-a 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 vedligeholdelses-behandling med interferon-a på ca. 7 måneder (31). Behandling med Interferon-a er forbundet med en del bivirkninger og hos ca. en tredjedel af patienterne må behandlingen ophøre pga. bivirkninger.

Vedligeholdelsesbehandling med Interferon-a har derfor ikke vundet særligt indpas.

7.1.2 Værdier og præferencer

RADS finder det vigtigt, at der for denne patientpopulation er langtidserfaring med brugen af de rekommenderede 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 neurotoxiske bivirkninger.

7.1.3 Compliance/convenience

Ved gennemgang af compliance/convenience-relaterede aspekter for behandling til P₁ vurderer RADS, at der er fagligt begrundede forskelle, der kan medføre præference for én af præparatkombinationerne frem for en anden.

7.1.4 Patientsikkerhed

Ved gennemgang af patientsikkerhedsmæssige aspekter for P₁, vurderer RADS ikke, 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 (TTP, PFS og OS), men anbefaler skærpet opmærksomhed på alvorlig bivirkninger, eksempelvis neuropati, og rettidig håndtering af disse.

Vedrørende yderligere information om bivirkninger henvises til bilag 5.

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

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

7.1.5 Konklusion vedr. lægemidlerne

Ud fra litteraturgennemgangen konkluderer RADS, at der for P₁ er evidens for, at 3-stof kombinationsregimer med Melphalan+Prednisolon+Thalidomid og Melphalan+Prednisolon+Bortezomib er mere effektive end Melphalan+Prednisolon og forlænger overlevelsen. Samtidig er behandling med Lenalidomid+Dexamethason til sygdomsprogression mere effektiv end Melphalan+Prednisolon+Thalidomid og forlænger overlevelsen.

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

Der mangler prospektive randomiserede studier, som sammenligner Melphalan+Prednisolon+Bortezomib og Lenalidomid+Dexamethason.

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

- Melphalan+Prednisolon+Bortezomib er 1. valg til primær behandling.
- Lenalidomid+Dexamethason (continued) er 2. valg til primær behandling.
- Melphalan+Prednisolon er 3. valg til primær behandling.
- At valg af behandling og behandlingsdoser sker ud fra hensynstagen til risikofaktorer knyttet til myelomatose sygdommen (nyrepåvirkning, forekomst af adverse cytogenetiske forandringer), patientens komorbiditet og medicinske anamnese (tidligere eller aktuel 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 angivet i bilag 4.
- Ved behandling med et Bortezomibholdigt regime anbefales herpes virus profylakse (SPC).
- Ved behandling med et Lenalidomidholdigt regime anbefales trombose profylakse (SPC), se bilag 6.
- Behandling med Cyclophosphamid i stedet for Melphalan anbefales ved neutrofiltal < $1.0 \times 10^9/L$ eller trombocytal < $75 \times 10^9/L$, idet Cyclophosphamid giver korterevarende myelosuppression.
- Værdien af vedligeholdelsesbehandling med Thalidomid, Bortezomib eller Lenalidomid er ikke endelig klarlagt og kan generelt ikke anbefales.

7.2 Myelomatosepatienter

med relaps/refraktær behandlingskrævende sygdom, hvor primær behandling ikke kan gentages (relaps/refraktær behandling) (P₂)

7.2.1 Effekt og bivirkninger

Thalidomid+Dexamethason (I₅)

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 behandler med monoterapi Thalidomid (32). Metaanalysen fandt en respons rate (\geq partiell respons) på knap 30 %, 1-års event-free overlevelse (EFS) på 35 %, median EFS på 12 måneder, 1-års overlevelse på 60 % og median overlevelse på 14 måneder, 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 partiell 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 partiell 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 tidlige behandlings-regimer, 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 med Bortezomib+Dexamethason 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 partiell respons), PFS og OS. Men tid til respons var kortere for patienter behandlet med Bortezomib+Dexamethason.

Sensorisk og motorisk neurotoxicitet var hyppigere hos patienter behandlet med Bortezomib+Dexamethason (grad 1-4, 46 % vs. 94 %), men der var ingen betydnende forskel i livskvalitetsundersøgelsen af de to grupper.

Et randomiseret fase 3 studie af Garderet et al har sammenlignet Thalidomid+Dexamethason med Bortezomib+Thalidomid+Dexamethason 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 Bortezomib+Thalidomid+Dexamethason havde bedre responsrate, længere TTP, længere PFS, men der var ingen forskel i 24 måneders overlevelse.

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

Bortezomib+Dexamethason (I₆)

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 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 såsom 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). Tidlige behandlingsregimer 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 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 nyre-insufficiens. Der var heller ikke betydende forskel i toksicitet.

Et studie af Orlowski et al har sammenlignet Bortezomib med Bortezomib+Pegylert Liposomal Doxorubicin til patienter med relaps og/eller refraktær myelomatose behandlet med mindst et tidligere 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 Bortezomib+Pegylert Liposomal Doxorubicin. Grad 3 og 4 toksicitet var højere i Bortezomib+Pegylert Liposomal Doxorubicin gruppen – primært knoglemarvssuppression og mave-tarmsymptomer. Ligeledes var hyppigheden af stomatit og hand-foot syndrom højere i Bortezomib+Pegylert Liposomal Doxorubicin gruppen.

En subgruppeanalyse har vist, at den bedre effekt (TTP) af Bortezomib+Pegylert Liposomal Doxorubicin i forhold til Bortezomib var uafhængig af om patienten tidligere var behandlet med Thalidomid eller Lenalidomid (44).

Lenalidomid + dexamethason (I₇)

MM-009 og MM-010 er 2 studier der undersøger Lenalidomid+Dexamethason vs. placebo-Dexamethason 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 Lenalidomid+Dexamethason havde højere responsrater (\geq partiell respons), længere TTP og længere OS i begge studier.

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

I MM-009 udgik henholdsvis 19,8 % og 10,2 % af de to grupper 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 Lenalidomid+Dexamethason ved første relaps viste, at Lenalidomid+Dexamethason 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 partiell respons, har fordel af at fortsætte med Lenalidomid +Dexamethason frem til sygdomsprogression. En multivariat analyse indeholdende oplysninger om antal af tidlige behandlingsregimer, beta-2-mikroglobulin og Durie-Salmon stadie har vist, at fortsat behandling med Lenalidomid+Dexamethason øgede denne patientgruppens overlevelse (48).

I analyse af data fra MM-009 og MM-010 med henblik på betydningen af nyreinsufficiens indgik 353 patienter behandlet med Lenalidomid+Dexamethason, heraf 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 generelt en kortere overlevelse. Mht. toksicitet var der ikke nogen betydnende forskel, men en større del af patienterne med nedsat nyrefunktion havde behov for dosisreduktion af Lenalidomid på grund af toksicitet.

Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason (I₈)

For gennemgang se bilag 9.

Carfilzomib+Dexamethason (I₉)

For gennemgang se bilag 9.

Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason (I₁₀)

For gennemgang se bilag 9.

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 resultatet 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 Thalidomid+Dexamethason øger TTP men ingen forskel i OS, mens resultater fra Orlowski et al (43) viser at tillæg af Pegyleret Liposomal Doxorubicin til Bortezomib øger TTP og OS men med betydelig toksicitet.

Der foreligger 3 studier som sammenligner henholdsvis Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason med Lenalidomid+Dexamethason, Carfilzomib+Dexamethason med Bortezomib+Dexamethason og Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason med Lenalidomid+Dexamethason, se bilag 9 for yderligere detaljer.

Indirekte sammenligninger

Resultater fra indirekte sammenligninger af medicinske studier skal tages med stort forbehold. Det vil være forskellige patientpopulationer f.eks. med hensyn til tidlige behandlinger, alder, komorbiditet, sygdomsstadiet, 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.

Der foreligger ikke studier som sammenligner 3 stofs kombinationen af Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason med Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason. Men RADS vurderer ud fra de kritiske effektmål at der ikke er relevante forskelle mellem de to regimer, se bilag 9 for detaljer.

7.2.2 Værdier og præferencer

RADS finder det vigtigt, at alle patienter med sygdomsprogression af myelomatose og ophørt effekt af primær behandling har mulighed for at blive behandlet med et 3 stofs regime i form af enten Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason eller Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason. For patienter, som er refraktær for Lenalidomid er 2 stofs regimet Carfilzomib+Dexamethason en mulighed.

Dansk Myelomatose Forening, patientforeningen, er i forbindelse med opdatering i 2016 hørt. Yderligere information herom findes i bilag 10.

7.2.3 Compliance/convenience

Ved gennemgang af compliance/convenience-relaterede aspekter for behandling til P₂, vurderer RADS, at der er fagligt begrundede forskelle, der kan medføre præference for en af kombinationerne frem for en anden.

Thalidomid og Lenalidomid er peroral behandling, mens Bortezomib administreres 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 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.

Carfilzomib i Carfilzomib+Dexamethason regimet gives ambulant, som en intravenøs infusion dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 hver 4. uge. Ved behandling med kombinationen Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason gives Carfilzomib intravenøst på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 i serier 1-12, herefter reduceres antallet af infusionser til dag 1, 2, 15 og 16 fra serier 13 til 18. Elotuzumab i kombination med Lenalidomid+Dexamethason gives som en ambulant intravenøs infusion dag 1, 8, 15 og 22 i 2 serier af 4 uger, herefter dag 1 og 15 i serier af 4 uger.

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.

Oplysninger om toksicitet til Carfilzomib og Elotuzumab fremgår af bilag 9.

7.2.4 Patientsikkerhed

Ved gennemgang af patientsikkerhedsmæssige aspekter for P₂, vurderer RADS ikke, at der er fagligt begrundede forskelle, der medfører præference for en af præparatkombinationerne frem for en anden.

Yderligere information om bivirkninger findes i bilag 5 og 9.

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 omfattende risikominimeringsprogram på grund af lægemidlernes teratogene effekt.

7.2.5 Konklusion vedr. lægemidlerne

Konklusionen omhandler behandling af myelomatosepatienter med relaps/refraktær behandlingskrævende sygdom, hvor primær behandling ikke kan gentages.

RADS konkluderer, at der er klinisk relevante forskelle mellem de nye lægemiddelkombinationer Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason, Carfilzomib+Dexamethason og Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason og de respektive komparatorer. Vurderingen er primært baseret på den forlængede progressionsfri overlevelse. De nye lægemiddelkombinationer kan derfor alle anbefales.

RADS vurderer, at der ikke er klinisk relevante forskelle mellem Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason og Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason, som er lægemiddelkombinationer, der er godkendt til den samme patientpopulation (se bilag 9). De to lægemiddelkombinationer Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason og Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason kan derfor sidestilles.

RADS vurderer at kombinationen af Carfilzomib+Dexamethason kan anvendes ved sygdomsprogression til patienter som er refraktære overfor Lenalidomid.

RADS anbefaler, at alle patienter med sygdomsprogression af myelomatose og ophørt effekt af primær behandling skal tilbydes behandling med Carfilzomib eller Elotuzumab i kombination med Lenalidomid+Dexamethason. For patienter der efter primær behandling er refraktære for Lenalidomid anbefales Carfilzomib+Dexamethason.

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

1. om patienten er refraktær over for det pågældende præparat før behandlingsstart, idet Lenalidomid kan være anvendt som en del af primær behandling.
2. om patienten har betydende kardiovaskulære symptomer, eksempelvis NYHA \geq klasse III, nyligt myokardie infarkt, ukontrollabel angina eller hjerterytmeafstyrrelser. I disse tilfælde bør anvendes Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason frem for Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason. Hos Lenalidomid refraktære patienter vil valget være Bortezomib+Dexamethason eller Thalidomid+Dexamethason.

7.3 Myelomatose patienter

med behandlingskrævende sygdom som tidligere er behandlet med alkylerende kemoterapi og er refraktær eller relaps og refraktær overfor Thalidomid, Lenalidomid og Bortezomib. (P₃)

7.3.1 Effekt og bivirkninger

Pomalidomid+Dexamethason (I₁₂)

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 sygdoms-progressions 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 måneder og varighed af respons var henholdsvis 6,4 og 8,3 måneder. 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 behandelende læges bedste valg, 70 % fik trombocyt aggregationshæmmer, 40,5 % LMWH og 14 % vitamin K antagonist. Fire % 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 eller Dexamethason monoterapi 40 mg dag 1-4, dag 9-12 og dag 17-20 (51). Behandling blev gentaget hver 28. dag frem til sygdomsprogression eller toksicitet. Ved sygdomsprogression eller efter primære endemål (PFS) var næst, 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 Pomalidomid+Dexamethason 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 måneder vs. 6,1 måneder for Pomalidomid+Dexamethason og Dexamethason. Patienter behandlet med Pomalidomid+Dexamethason havde længere TTP (4,7 vs. 2,1 måneder, Hazard ratio 0,46, $p<0,0001$), længere PFS (4,0 vs. 1,9 måneder, Hazard ratio 0,48, $p<0,0001$) og længere OS (12,7 vs. 8,1 måneder, Hazard ratio 0,74, $p=0,0285$).

De hyppigste grad 3 og 4 bivirkninger til Pomalidomid+Dexamethason var knoglemarvsinsufficiens i form af neutro- og trombocytopeni. Kun få patienter udgik af studiet på grund af bivirkninger, 26 ud af 242 behandlet med Pomalidomid+Dexamethason 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 behandelende læges valg.

Daratumumab monoterapi (I₁₃)

For gennemgang se bilag 9.

7.3.2 Værdier og præferencer

Dansk Myelomatose Forening, patientforeningen, er i forbindelse med opdatering i 2016 hørt. Yderligere information herom findes i bilag 10.

7.3.3 Compliance/convenience

Ved gennemgang af compliance/convenience-relaterede aspekter for behandling til P3, vurderer RADS, at der er fagligt begrundede forskelle, der kan medføre præference for en af kombinationerne frem for en anden.

Pomalidomid gives som en peroral behandling i 21 dage hver 4. uge. Daratumumab gives som en ambulant, intravenøs behandling i serier af 4 uger. I de første 2 serier gives Daratumumab 1 gang ugentligt, i serie 3-6 hver anden uge, herefter 1 gang hver 4. uge.

7.3.4 Patientsikkerhed

I valget af behandling lægger RADS størst vægt på effekten. Bivirkninger og interaktioner vurderes som sekundære og afhjælpes gennem understøttende behandling og monitorering.

Vedrørende yderligere information om bivirkninger henvises til bilag 5 og 9.

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 teratogene effekt.

7.3.5 Konklusion vedr. lægemidlet

Ud fra litteraturgennemgangen konkluderer og rekommenderer 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 og Daratumumab monoterapi.

I studiet af San Miguel (51) var alle patienter behandlet med Pomalidomid+Dexamethason tidligere behandlet med Lenalidomid og Bortezomib, og 57 % med Thalidomid. Femoghalvfems % var refraktær overfor Lenalidomid, 79 % overfor Bortezomib og 75 % over for 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 over for både Lenalidomid og Bortezomib.

Effekten af behandling med Pomalidomid+Dexamethason til ovenstående patient kategori (P₃) 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. Det samme vil gøre sig gældende for patienter behandler med Daratumumab monoterapi.

RADS vurderer, at både Pomalidomid+Dexamethason og Daratumumab monoterapi, der er lægemidler som er godkendt til den samme patientpopulation, har klinisk relevante progressionsfri overlevelsesrater. Fagudvalget noterer sig at, der er en højere grad af neutropeni tilfælde i Pomalidomid+Dexamethason armen versus komparator. Herudover noterer fagudvalget sig, at kvaliteten af evidensen jf. GRADE metoden (se bilag 9) overordnet set er højere for Pomalidomid+Dexamethason end for Daratumumab monoterapi.

Samlet vurderer RADS, at Pomalidomid+Dexamethason og Daratumumab monoterapi begge kan anbefales, og kan sidestilles. Eftersom at Pomalidomid og Daratumumab har vidt forskellige virkningsmekanismer skal patienter, der har behandlingssvigt på det først valgte lægemiddel tilbydes behandling med det andet. For yderligere information se bilag 9.

Fagudvalget mener følgende forhold skal tages i betragtning ved valg af behandling, og anbefaler at den behandelnde læge vurderer:

- om patienten har kronisk obstruktiv lungesygdom, generel nedsat lungefunktion eller astma i et omfang, hvor behandling med Daratumumab kan være problematisk. I disse tilfælde vil Pomalidomid-Dexamethason være førstevalgs kombinationsbehandling
- om patienten har svær knoglemarvsinsufficiens på grund af tidlige kemoterapeutiske behandlinger. I disse tilfælde vil Daratumumab monoterapi være førstevalgs behandling.

8. 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_{0-3}) er beskrevet i punkt 6.2.

8.1	P_0	Efterlevelsesmål
	Bortezomib+Cyclophosphamid+Dexamethason	100 %

8.2	P_1	Efterlevelsesmål
1. valg:	Melphalan+Prednisolon+Bortezomib	>70 %
2. valg:	Lenalidomid+Dexamethason (continued)	>20 %
3. og 4. valg:	<10 % bliver pga. høj alder eller komorbiditet efter en individuel klinisk vurdering behandlet med Melphalan+Prednisolon eller Bendamustin+Prednisolon eller Cycklophosphamid+Prednisolon	<10 %

8.3

P₂

Fordelingen af forbruget vil afhænge af lægemiddeløkonomien, idet der i hver enkel situation tages udgang i de nedenfor angivne patientpopulationer P_{2A} og P_{2B}, med henvisning til pkt. 6.2.5.

	Bemærkninger	Efterlevelsesmål
P_{2A}:	Til patienter som tåler (se pkt. 6.2.5) og ikke er refraktære over for behandling med Lenalidomid er følgende kombinationsbehandlinger ligeværdige; Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason Eller Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason	>70 %
P_{2B}:	Til patienter som tåler (se pkt. 6.2.5) og er refraktære overfor behandling med Lenalidomid: Carfilzomib+Dexamethason	>70 %

8.4	P₃	Efterlevelsesmål
	<p>Til patienter som tåler (se pkt 6.3.5) er følgende kombinationsbehandlinger ligeværdige:</p> <p>Pomalidomid+Dexamethason</p> <p>Eller</p> <p>Daratumumab monoterapi</p> <p>Eftersom at Pomalidomid og Daratumumab har vidt forskellige virkningsmekanismer skal patienter, der har behandlingssvigt på det først valgte lægemiddel tilbydes behandling med det andet.</p>	>80 %

Doseringsskemaer

De enkelte populationer (P₀₋₃) er beskrevet i punkt 6.2.

8.5	<p>P₀, (Gennemsnitlig dosering af hvert aktivt indholdsstof i en cyklus. Gennemsnitlig legemsoverflade er 1,89 m² (53))</p> <p>Bortezomib+Cyclophosphamid+Dexamethason</p> <p>Regimets længde: 21 dage Inj. Bortezomib 1,3 mg/m² s.c. dag 1, 4, 8 og 11 Inf. Cyclophosphamid 500 mg/m² i.v. dag 1 og 8 Tbl. Dexamethason 40 mg dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12</p> <p>Regimet gentages hver 3. uge, i alt 4 serier.</p> <p>Herefter Cyclophosphamid priming og perifer stamcellehøst (leukaferese) og afsluttende højdosis Melphalan med perifer stamcellestøtte.</p>
------------	---

8.6	<p>P₁, regime (Gennemsnitlig dosering af hvert aktivt indholdsstof i én cyklus. Gennemsnitlig legemsoverflade er 1,89 m² (53))</p>
1. valg:	<p>Melphalan+Prednisolon+Bortezomib</p> <p>Regimets længde: 35 dage Tbl. Melphalan 9 mg/m² dag 1-4 (dosis reduceres med 25 % ved nyrepåvirkning) Tbl. Prednisolon 100 mg dag 1-4 Inj. Bortezomib 1,3 mg/m² s.c. dag 1,8,15 og 22 Regimet gentages hver 5. uge, i alt 9 serier.</p> <p>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 og 32) i en 6 ugers serie.</p>
2. valg:	<p>Lenalidomid+Dexamethason</p> <p>Regimets længde: 28 dage Kapsel Lenalidomid 25 mg dagligt dag 1-21 af 28 dage Tbl. Dexamethason 40 mg dag 1, 8, 15 og 22 hver 28. dag Gentages hver 4. uge frem til sygdomsprogression eller intolerable toksicitet. Gennemsnitligt antal serier er estimeret til 18 serier.</p>
3. valg:	<p>Melphalan+Prednisolon</p> <p>Regimets længde: 42 dage Tbl. Melphalan 0,25 mg/kg (dog max 25 mg) dag 1-4 (Ved nyrepåvirkning reduceres dosis med 25 %) Tbl. Prednisolon 100 mg dag 1-4</p> <p>Gentages hver 6. uge indtil maksimalt respons og opnået plateaufase i 3 måneder. Gennemsnitligt antal serier er estimeret til 8 serier.</p>
4. valg:	<p><10 % bliver pga. høj alder eller komorbiditet efter en individuel klinisk vurdering behandlet med</p> <p>Bendamustin+Prednisolon, individuelt tilpasset regime eller Cyclophosphamid+Prednisolon, individuelt tilpasset regime.</p>

8.7	<p>P₂, regime (Gennemsnitlig dosering af hvert aktivt indholdsstof i én cyklus. Gennemsnitlig legemsoverflade er 1,89 m² (53))</p>
	<p>Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason</p> <p>Regimets længde: 28 dage. Serie 1:Inf. Carfilzomib 20 mg/m² iv. dag 1 og 2, herefter 27 mg/m² iv. dag 8, 9, 15 og 16 Serie 2-12:27 mg/m² iv. dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 Serie 13-18:27 mg/m² iv. dag 1, 2, 15 og 16 Kapsel Lenalidomid 25 mg dagligt 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</p>
	<p>Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason</p> <p>Regimets længde: 28 dage. Inf. Elotuzumab 10 mg/kg iv. dag 1, 8, 15 og 22 i de to første serier, herefter dag 1 og 15. Kapsel Lenalidomid 25 mg dagligt 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</p>
	<p>Carfilzomib+Dexamethason</p> <p>Regimets længde 28 dage. Serie 1:Inf. Carfilzomib 20 mg/m² iv. dag 1 og 2, herefter 56 mg/m² iv. dag 8, 9, 15 og 16 Serier herefter: 56 mg/m² iv. dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 Tbl. dexamethason 20 mg dag 1,2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 Gentages hver 4. uge frem til sygdomsprogression eller intolerable toksicitet</p>

8.8	P₃, regime
	<p>Pomalidomid+Dexamethason</p> <p>Regimets længde 28 dage Kapsel Pomalidomid 4 mg 1 x dagligt. dag 1-21 af 28 dage. Tbl. Dexamethason 40 mg dag 1, 8, 15 og 22</p> <p>Gentages hver 4. uge frem til sygdomsprogression eller intolerable toksicitet. Estimeret antal serier: 6.</p>
	<p>Daratumumab</p> <p>Regimets længde 28. dage Inf. Daratumumab 16 mg/kg iv. dag 1, 8, 15 og 22 i serier 1 og 2, dag 1 og 15 i serier 3, 4, 5 og 6, herefter dag 1</p> <p>Gentages hver 4. uge frem til sygdomsprogression eller intolerable toksicitet</p>

Sammenligningsgrundlag

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation:

Når RADS konklusioner vedr. lægemidlerne skal implementeres i lægemiddelrekommandationen placeres konkrete lægemidler og produkter i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under.

Sammenligningsgrundlag for lægemidlerne i **P_{2A}** for 12 måneders (12 serier) forbrug for 1 patient.

I sammenligningsgrundlag indgår udelukkende Carfilzomib og Elotuzumab, da dosis af Lenalidomid og Dexamethason er ens i de to kombinationsregimer. I sammenligningsgrundlaget indgår alene de nedenfor nævnte lægemidler.
 Gennemsnitlig legemsoverflade er 1,89 m² (53)

Gennemsnitlig legemsvægt er 70 kg.

Lægemiddel	Dosis	Samlet dosis	Sammenligningsgrundlag
Carfilzomib (infusion)	2 doser á 20 mg/m ² + 4 doser á 27 mg/m ² i serie 1 + (6 doser á 27 mg/m ²) x 11 serier	$2 \times 37,9 \text{ mg} = 75,8 \text{ mg}$ $2 \text{ htgl á } 10 \text{ mg} + 2 \text{ htgl á } 30 \text{ mg} +$ $4 \times 51,03 \text{ mg} = 204,12 \text{ mg}$ $4 \times 2 \text{ htgl á } 30 \text{ mg (serie 1)}$ $6 \times 51,03 \times 11 = 6 \times 2 \text{ htgl á } 30 \text{ mg}$ $\times 11 \text{ serier}$	$2 \text{ htgl á } 10 \text{ mg} +$ $142 \text{ htgl á } 30 \text{ mg}$
Elotuzumab (infusion)	4 doser á 10 mg/kg i serie 1 og 2 – 2 doser á 10 mg/kg i 10 serier	$4 \times 700 \text{ mg} = 2800 \text{ mg}$ $4 \text{ htgl á } 300 \text{ mg} + 4 \text{ htgl á } 400 \text{ mg} \times 2 \text{ serier}$ $2 \times 700 \text{ mg} = 1400 \text{ mg}$ $2 \text{ htgl á } 300 \text{ mg} + 2 \text{ htgl á } 400 \text{ mg} \times 10 \text{ serier}$	$28 \text{ htgl á } 300 \text{ mg}$ $28 \text{ htgl á } 400 \text{ mg}$

Sammenligningsgrundlag, for lægemidlerne i **P₃** for 6 måneders (6 serier) forbrug for 1 patient.

I sammenligningsgrundlaget indgår alene de nedenfor nævnte lægemidler.

Gennemsnitlig legemsoverflade er 1,89 m² (53)

Gennemsnitlig legemsvægt er 70 kg.

Lægemiddel	Dosis	Samlet dosis	Sammenligningsgrundlag
Pomalidomid (kapsler)	4 mg x 21 x 6 serier	504 mg	126 kapsler á 4 mg
Daratumumab (infusion)	4 doser á 16 mg/kg x 2 serier + 2 doser á 16 mg/kg x 4 serier	4 x 1120 mg x 2 = 4 x 3 htgl á 400 mg x 2 serier 2 x 1120 mg x 4 = 2 x 3 htgl á 400 mg x 4 serier	48 htgl á 400 mg

9. Behandlingskriterier

Kriterierne for behandlingskrævende myelomatose fremgår af retningslinjerne for diagnostik og behandling af myelomatose, www.myeloma.dk, se bilag 1.

10. 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, se bilag 2.

11. Skiftekriterier

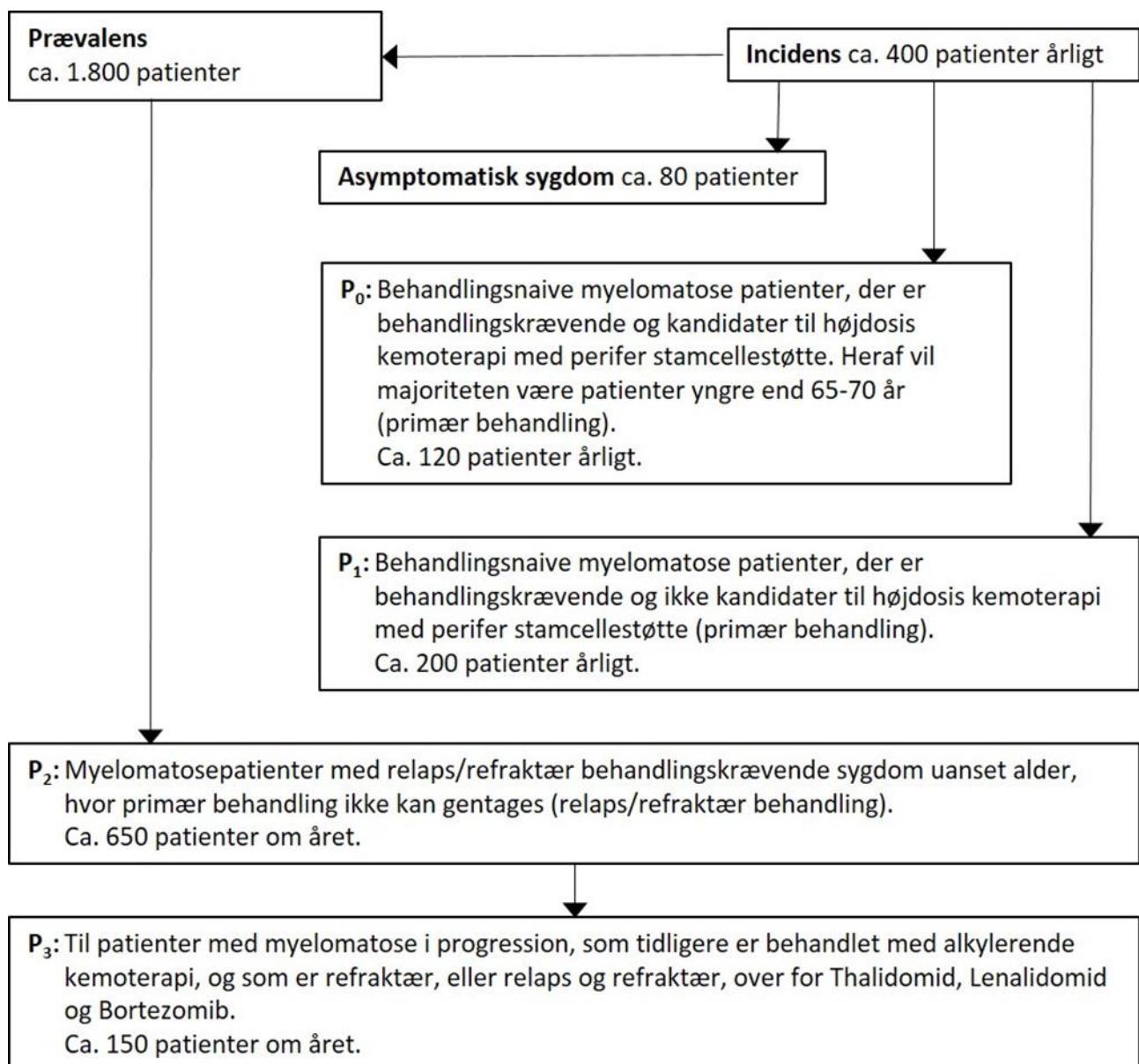
Sygdomsprogression under pågående behandling (refraktær sygdom), ved relaps og refraktær sygdom, defineret som sygdomsprogression inden for 60 dage efter afsluttet behandling, eller sygdomsprogression mindre end 6 måneder efter sidste behandling.

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

12. Seponeringskriterier/Behandlingsvarighed

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

13. Algoritme



14. Monitorering af lægemiddelforbruget

Der vil blive foretaget kvartalsvise opfølgninger af forbruget af de nævnte lægemidler fordelt på regioner.

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

Opfølgningen vil tage udgangspunkt i den estimering af patientantal, der fremgår af algoritmen punkt 13.

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

15. 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.

16. Bilag

Bilag 1: Indikation for behandling

Bilag 2: Monitorering af behandlingseffekt, responsvurdering og kriterier for recidiv

Bilag 3: Oversigt over studier med Melphalan+Prednisolon, Melphalan+Prednisolon+Thalidomid og Melphalan+Prednisolon+Bortezomib

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.

Bilag 9: Opdatering med Carfilzomib, Elotuzumab og Daratumumab

Bilag 10: Dokument fra Dansk Myelomatose Forening 2016

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 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, Gkotzamanidou 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, Prednison (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. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma; FIRST Trial Team. *N Engl J Med*. 2014 Sep 4;371(10):906-17

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. Schaar 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 patients 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. *Eur 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. *Eur 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. *Eur 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, 116:3807-3814.
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, 121:1968-1975.
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, 14:1055-1066. *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
54. Delforge M, Minuk L, Eisenmann JC, et al. Health-related quality of life in patients with newly diagnosed multiple myeloma in the FIRST trial: lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus melphalan, prednisone, thalidomide. *Haematologica*. 2015 Mar 13. pii: haematol.2014.120121. [Epub ahead of print]

Fagudvalgets sammensætning	Formand Niels Frost Andersen , overlæge, ph.d., udpeget af Dansk Myelomatose Studie Gruppe, Dansk Hæmatologisk Selskab og Region Midtjylland Asta Svirskafte , afdelingslæge, udpeget af Region Nordjylland Niels Abildgaard , professor, overlæge dr.med., udpeget af Region Syddanmark Bo Amdi Jensen , overlæge, Udpeget af region Sjælland Morten Salomo , overlæge, ph.d., dr.med. udpeget af Region Hovedstaden Kirstine Moll Harboe , afdelingslæge, ph.d. udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi Mette Kudsk Brink , klinisk farmaceut, udpeget af Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse Carsten Helleberg , overlæge, inviteret af formanden
-----------------------------------	--

Ændringslog

Udgave:	Dato:	Ændring:
1.0	2014.10	Godkendelse af RADS
1.1	2016 februar	Indføring af Lenalidomid-dexametason som 2. linje i P ₁ , punkt 6.1.1, 6.1.5, 7.2, 7.6
1.2	2016 november	Opdatering med Carfilzomib, Elotuzumab og Daratumumab

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)

Kliniske skadelige effekter af myelomatose*	
Anæmi	Symptomatisk anaemi (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"> • Estimeret/målt kreatinin clearance < 50 ml/min, som tilskrives myelomatosen, eller • Forhøjet serum kreatinin, som må tilskrives myelomatosen, eller • Fald i estimeret/målt kreatinin clearance > 35% inden for 1 år, som tilskrives myelomatosen, eller • Påvist myelomnyrer ved udført nyrebiopsi (nyrebiopsi ofte ikke nødvendig at udføre, og anbefales kun udført i udvalgte tilfælde)
Knoglesygdom	Osteolytiske destruktioner eller osteoporose med vertebral sammenfald. Ved isoleret fund af osteopene vertebrale sammenfald anbefales supplerende undersøgelser. Ved uafklarede smerter vil MR, CT eller PET-CT ofte afklare underliggende knoglepatologi. Ved normalt fund ved røntgen af skelettet anbefales gennemført CT af det aksiale skelet, alternativt PET-CT eller MR af columna totalis og bækken. Hvis CT eller CT/PET viser osteolytisk læsion > 1 cm eller >3 mindre osteolyser (uafhængig af ledsagende PET-positivitet eller ej) vurderes dette som MDE og der anbefales start af behandling. Hvis MR viser bløddelstumor vurderes dette som MDE og der anbefales start af behandling (specielt strålebehandling). Det skal dog påpeges, at læsioner påvist ved MR/CT/PET-CT ikke nødvendigvis skyldes myelomatose, og hvis anden genese mistænkes, anbefales biopsi.
Hyperkalkæmi	S-Ca-ion > 1,40 mmol/L (S-Calcium albumin-korrigeret > 2,75 mmol/L), som må tilskrives myelomatosen
Amyloidose	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.
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 indsatsbehandling. 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.
- Kontakt egen læge/vagtlæge i første døgn ved feber over 38,5 grader.
- Undgå potentiel nefrotoksk medicin, specielt NSAID.

Ved relaps/progression af tidlige 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 Concensus Statement Paris 2011. 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 absolute 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 konfirmares 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)

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

^a 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.

^b Bekræftelse ved gentagelse af knoglemarvsundersøgelse er ikke krævet.

^c Tilstedeværelse eller fravær af klonale celler baseres på k/λ ratio. En abnorm k/λ ratio ved immunohistokemi og/eller immunfluorescence kræver et minimum af 100 plasma celler til analyse. En abnorm ratio, der reflekterer tilstedeværelsen af en abnorm klon er $k/\lambda \square \text{på} >4:1$ 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^a (5).

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

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

^a 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)

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

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

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 destruktioner 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., Bezdicova,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.

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

	Facon et al <i>Lancet</i> 2007	Palumbo et al <i>Lancet</i> 2006 <i>Blood</i> 2008	Hulin et al JCO 2009	Waage et al <i>Blood</i> 2010	Wijermans et al <i>JCO</i> 2010	Beksac et al <i>EJH</i> 2010	Sacchi et al Leukemia/ Lymphoma 2011	San Miguel et al 2008/2010/201 2
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	M: 0.25mg/kg day 1-4 → 70mg per cycle → 840mg per treat. P: 2mg/kg day 1-4 → 560mg per cycle → 6720mg per treat. T: 200mg daily for 2-4 weeks → 400mg daily No maintenance	M: 4mg/m ² day 1-7 → 50.4mg per cycle → 3024mg per treat. P: 40mg/m ² day 1-7 → 504mg per cycle → 3024mg per treat. T: 100mg daily → 100 mg daily as maintenance until relapse	M: 0.2mg/kg day 1-4 → 56mg per cycle → 672mg per treat. P: 2mg/kg day 1-4 → 560mg per cycle → 6720mg per treat. T: 100mg daily for 72 weeks No maintenance	M: 0.25mg/kg day 1-4 → 70mg per cycle → ???mg per treat. P: 100mg/day day 1-4 → 400mg per cycle → ????mg per treat. T: 200mg daily for 1 week → 400mg daily until plateau phase, 200 mg daily as maintenance	M: 0.25mg/kg day 1-5 → 87.5mg per cycle → 700mg per treat. P: 1mg/kg day 1-5 → 350mg per cycle → 2800mg per treat. T: 200mg daily for 2-4 weeks → 400mg daily for 32 weeks No maintenance	M: 9mg/m ² day 1-4 → 64.8mg per cycle → 518mg per treat. P: 60mg/m ² day 1-4 → 432mg per cycle → 3456mg per treat. T: 100mg daily for 48 weeks No maintenance.	M: 0.25mg/kg day 1-4 P: 60mg/m ² day 1-4 T: 100mg for 48weeks	M: 9mg/m ² day 1-4 → 64.8mg per cycle → 583mg per treat. P: 60mg/m ² day 1-4 → 432mg per cycle → 3888mg per treat. V: 1,3mg/m ² on day 1,4,8,11,22,25,29, 32 for 4 cycles, then 1,8,22,29 for 5 cycles No maintenance.

	Facon et al Lancet 2007	Palumbo et al Lancet 2006 Blood 2008	Hulin et al JCO 2009	Waage et al Blood 2010	Wijermans et al JCO 2010	Beksac et al EJH 2010	Sacchi et al Leukemia/ Lymphoma 2011	San Miguel et al 2008/2010/2012
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 PFS; no significance (21m vs. 14m, p 0.34) OS; no significance (26m vs. 28m, p 0.655)	ORR; MPT sign better DFS; no significance (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

Risikofaktorer			
Iværksæt behandling	Iværksæt behandling med moderat forsigtighed	Iværksæt behandling med stor forsigtighed	
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	
Læge-middel	Dosis niveau 1	Dosis niveau -1	Dosis niveau -2
Dexamethason	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 ² dag 1 til 4 hver 4, 5 eller 6 uge	0,18 mg/kg eller 7,5 mg/m ² dag 1-4 hver 4, 5 eller 6 uge	0,13 mg/kg eller 5 mg/m ² 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 ² dag 1,4,8 og 11 af 21 dage	1,3 mg/m ² dag 1,8, 15 og 22 af 35 dage	1 mg/m ² dag 1,8, 15 og 22 af 35 dage
Prednisone	60 mg/m ² dag 1-4 eller 50 mg hver anden dag	30 mg/m ² dag 1-4 eller 25 mg hver anden dag	15 mg/m ² 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 ² dag 1,8 og 15 af 28 dage	50 mg dagligt dag 1 til 21 af 28 dage eller 150 mg/m ² dag 1,8 og 15 af 28 dage	50 mg hver anden dag, dag 1 til 21 af 28 dage eller 75 mg/m ² dag 1,8 og 15 af 28 dage

Bilag 5. Gennemgang af bivirkninger



Rådet for Anvendelse
af Dyr Sygehusmedicin

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 produktresume.	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	
Lægkramper				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,
Enhed for Trombose og Hæmostase, Hæmatologisk Klinik, Rigshospitalet.

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 kræftpatienter. Ifolge populationsbaserede 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.   rlig incidens af VTE hos personer uden MGUS eller MM: 0,09%, MGUS: 0,3%, MM (f  r 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,   ledes 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-incidenten, 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-incidenten, 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 uklarhed 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 dexamethason 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. Underekstremitetsparese eller immobilisation
 - vii. Tidligere VTE
 - viii. Kendt trombofili eller familiær disposition til VTE
 - ix. Erythropoietin eller hormonbehandling
 - x. Antracyklin 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 undetermined significance and multiple myeloma. Blood 2008;112(9):3582-6.
3. El Accaoui RN, Shamseddine 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 immuno-modulatory 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 thalidomide (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 thalidomide/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 previously 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 effects 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 Haemostasis and Thrombosis. Prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET)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	Glasmacher et al BJH 2005	Yakoub-Agha et al EJH 2011	Kropff et al Haematologica 2012
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
Behandlingsserier	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 ≥ partiell 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)	Glasmacher et al BJH 2005	Yakoub-Agha et al EJH 2011	Kropff et al Haematologica 2012
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

Artikel	Hjorth et al EJH 2012	Garderet et al JCO 2012	Richardson et al NEJM 2005
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 ² 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 ² 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 ² dag 1, 4, 8 og 11 hver 3. uge 8 serier, herefter dag 1, 8, 15 og 22 hver 4. uge 3 serier
Respons ≥ partiell 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	Orlowski et al JCO 2007	Weber et al NEJM 2007	Dimopoulos et al NEJM 2007
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 ² dag 1, 4, 8 og 11 hver 3. uge +/- PLD 30 mg/m ² 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 ≥ partiell 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

Klinisk spørgsmål:

Nydiagnosticerede myelomatosepatienter, som ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte – effekt på tid til progression (TTP) eller progressionsfri overlevelse (PFS)

Studier	Bias	Graduering af evidens				Resultater		
		Generaliser-barhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidensniveau	Relativ effekt	Absolut effekt	Komparator
Melfalan-Prednisolon-Thalidomid vs. Melfalan-Prednisolon								
Facon et al Lancet 2007	Nogen risiko ¹	Moderat ^{2,3,5}	Høj	Delvis	moderat	1,53 (p<0,001)	PFS 18 mdr.	PFS 27,5 mdr.
Palumbo et al Lancet 2006	Nogen risiko ¹⁻⁴	Moderat ^{2,5}	Høj	Delvis	moderat	1,5 (p=0,004)	PFS 14,5 mdr.	PFS 21,8 mdr.
Hulin et al JCO 2009	Lav risiko	Moderat ^{2,3,5}	Høj	Delvis	moderat/	1,3 (p=0,001)	PFS 18,5 mdr.	PFS 24,1 mdr.
Waage et al Blood 2010	Lav risiko	Moderat ⁵	Høj	Delvis	lavt	1,07 (NS)	PFS 14 mdr.	PFS 15 mdr.
Wijermans et al JCO 2010	Nogen risiko ¹	Moderat ^{2,5}	Høj	Delvis	moderat	1,4 (p<0,002)	PFS 11 mdr.	PFS 15 mdr.
Beksac et al JCO 2010	Nogen risiko ^{1,4}	Moderat ² Kun Tyrkiet	Høj	Delvis	moderat	1,5 (NS)	DFS ⁷ 14 mdr.	DFS ⁷ 21 mdr.
Sacchi et al Leuk/Lymphoma 2007	Nogen risiko ¹	Moderat ^{2,5}	Høj	Delvis	moderat	1,5 (p=0,02)	PFS 22 mdr.	PFS 33 mdr.
Melfalan-Prednisolon-Bortezomib vs. Melfalan-Prednisolon								
San Miguel et al NEJM 2008, og JCO 2012	Lav risiko	Moderat ²	Høj	Delvis	højt	1,4 (p<0,001)	TTP 16,6 mdr.	TTP 24 mdr.
Cyclophosphamid-Prednisolon-Thalidomid vs. Melfalan-Prednisolon								
Morgan et al Blood 2011	Lav risiko	Moderat ²	Høj	Delvis	lavt	1,05 (NS)	PFS 12,4 mdr.	PFS 13 mdr.

Graduering af evidens						Resultater			
Studier	Bias	Generaliser-barhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidensniveau	Relativ effekt	Absolut effekt	Komparator	Intervention
Bendamustin-Prednisolon vs. Melphalan-Prednisolon									
Pönish et al JCRO 2006	Nogen Risiko	Moderat ² Kun Østtyskland	Høj	Delvis	moderat	1,4 (p<0,02)	TTT 10 mdr.	TTT 14 mdr.	
Melphalan-Prednisolon-Lenalidomid + Lenalidomid vs. Melphalan-Prednisolon-Lenalidomid vs. Melphalan-Prednisolon									
Palumbo et al NEJM 2012	Nogen risiko ¹	Moderat ²	Høj	Delvis	Højt	2,3 (p<0,001)	MP: PFS 13 mdr. MP-R: 14 mdr.	MP-R: PFS 31 mdr.	
Melphalan-Prednisolon-Thalidomid vs. Lenalidomid-Dexamethason (18) vs. Lenalidomid-Dexamethason (continued)									
Benboubker et al, NEJM 2015	Nogen risiko ¹	Moderat ²	Høj	Delvis	Højt	MPT vs Ld (18): 1,0 (NS) MPT vs Ld (cont): 1,2 (p<0,001) Ld (18) vs Ld (cont): 1,2 (p<0,001)	MPT: PFS 21,2 mdr	Ld (18): PFS 20,7 mdr Ld (cont): PFS 25,5 mdr	

Klinisk spørgsmål:								
Nydiagnosticeret myelomatose patienter som ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcelle støtte – effekt på overlevelse (OS)								
Studier	Bias	Graduering af evidens			Overordnet evidensniveau	Resultater		
		Generaliser-barhed	Præci-sion	Konsi-stens		Relativ effekt	Absolut effekt	Kom-parator
Melfalan-Prednisolon-Thalidomid vs. Melfalan-Prednisolon								
Facon et al <i>Lancet</i> 2005	Nogen risiko ¹	Moderat ^{2,3,5}	Høj	Delvis	moderat	1,55 (p=0,0006)	Median 33,2 mdr.	Median 51,6 mdr.
Palumbo et al <i>Lancet</i> 2006	Nogen risiko ^{1,4}	Moderat ^{2,5}	Høj	Delvis	moderat	0.95 (NS)	Median 47,6 mdr.	Median 45 mdr.
Hulin et al <i>JCO</i> 2009	Lav risiko	Moderat ^{2,3,5}	Høj	Delvis	moderat	1,51 (p=0,028)	Median 29,1 mdr.	Median 44 mdr.
Waage et al <i>Blood</i> 2010	Lav risiko	Moderat 5	Høj	Delvis	lavt	0.91 (NS)	Median 32 mdr.	Median 29 mdr.
Wijermans et al <i>JCO</i> 2010	Nogen risiko ^{1,3}	Moderat ^{2,5}	Høj	Delvis	moderat	1,29 (p=0,05)	Median 31 mdr.	Median 40 mdr.
Beksac et al <i>EJH</i> 2010	Nogen risiko ¹	Moderat ² kun Tyrkiet	Høj	Delvis	moderat	0.93 (NS)	Median 28 mdr.	Median 26 mdr.
Sacchi et al Leuk/Lymphoma 2011	Nogen risiko ^{1,5}	Moderat ^{2,5}	Høj	Delvis	moderat	1,63 (NS)	Median 32 mdr.	Median 52 mdr.
Melfalan-Prednisolon-Bortezomib vs. Melfalan-Prednisolon								
San Miguel et al <i>NEJM</i> 2008, og <i>JCO</i> 2012	Lav risiko	Moderat ²	Høj	Delvis	højt	1,31 (p<0,001)	Median 43,1 mdr.	Median 56,4 mdr..
Cyclophosphamid-Prednisolon-Thalidomid vs. Melfalan-Prednisolon								
Morgan et al <i>Blood</i> 2011	Lav risiko	Moderat ²	Høj	Delvis	lavt	1,08 (NS)	Median 30,6 mdr.	Median 33,2 mdr.

Studier	Bias	Graduering af evidens					Relativ effekt	Resultater			
		Generaliser-barhed	Præ-cision	Konsi-stens	Overordnet evidensniveau			Absolut effekt	Kom-parator	Interve-nition	
Bendamustin-Prednisolon vs. Melphalan-Prednisolon											
Pönish et al JCRO 2006	Nogen Risiko	Moderat ² Kun Østtyskland	Høj	Delvis	Lavt	0,97 (NS)	Median 33 mdr.	Median 32 mdr.			
Melphalan-Prednisolon-Lenalidomid + Lenalidomid vs. Melphalan-Prednisolon-Lenalidomid vs. Melphalan-Prednisolon											
Palumbo et al NEJM 2012	Nogen risiko ¹	Moderat ²	Høj	Delvis	Lavt	1,0 (NS)	Median MP: ikke nået MPR: ikke nået	Median 45,2 mdr.			
Melphalan-Prednisolon-Thalidomid vs. Lenalidomid-Dexamethason (18) vs. Lenalidomid-Dexamethason (continued)											
Benboubker et al, NEJM 2015	Nogen risiko ¹	Moderat ²	Høj	Delvis	Lavt	MPT vs Ld (18): 1,1 (NA) MPT vs Ld (cont): 1,2 (p<0,02) Ld (18) vs Ld (cont): 1,0 (NS)	MPT: 4 års OS 51%	Ld (18): 4 års OS 56% Ld (cont): 4 års OS 59%			

Klinisk spørgsmål:

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

Studier	Bias	Graduering af evidens				Relativ effekt	Resultater	
		Generaliser-barhed	Præci-sion	Kon-sistens	Overordnet evidens-niveau		Absolut effekt	Kom-parator
Melfalan-Prednisolon-Thalidomid vs. Melfalan-Prednisolon								
Facon et al Lancet 2007	Nogen risiko ¹	Moderat ²	Høj	Delvis	moderat	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%
Palumbo et al Lancet 2006	Nogen risiko ^{1, 4}	Moderat ²	Høj	Delvis	moderat	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%
Hulin et al JCO 2009	Lav risiko	Moderat ²	Høj	Delvis	moderat	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%
Waage et al Blood 2010	Lav risiko	Moderat ²	Høj	Delvis	højt⁶	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%
Wijermans et al JCO 2010	Nogen risiko ¹	Moderat ²	Høj	Delvis	moderat	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%
Beksac et al EJH 2010	Nogen risiko ^{1, 4}	Moderat ²	Høj	Delvis	moderat	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	Generaliser-barhed	Præci-sion	Kon-sistens	Overordnet evidens-niveau	Relativ effekt	Absolut effekt	
							Kom-parator	Inter-vention
Sacchi et al Leuk/Lymphoma 2011	Nogen risiko ^{1, 4}	Moderat ²	Høj	Delvis	moderat	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%
Melfalan-Prednisolon-Bortezomib vs. Melfalan-Prednisolon								
San Miguel et al NEJM 2008, og JCO 2012	Nogen risiko ¹	Moderat ²	Høj	Delvis	højt	Øget forekomst af polyneuropati (PN) i bortezomib arm	PN grad 3-4: Sensori: 14% Neuralgi: 9%	PN grad 3-4: Sensori: 0% Neuralgi: <1%
Cyclophosphamid-Dexamethason-Thalidomid vs. Melfalan-Prednisolon								
Morgan et al Blood 2011	Nogen risiko ¹	Moderat ²	Høj	Delvis	højt	Øget forekomst af VTE/PE og polyneuropati (PN) i CdT armen	VTE/PE 4,7% Grad 3-4 PN: Sensori: 0,5% Motor: 1,2%	VTE/PE 15,9% Grad 3-4 PN: Sensori: 2,6% Motor: 4%
Bendamustin-Prednisolon vs. Melphalan-Prednisolon								
Pönish et al JCRO 2006	Nogen Risiko ¹	Moderat ² Kun Østtyskland	Høj	Delvis	moderat¹	QOL score for global health højere fra 4 mdr.	Global health score 60% 6 mdr.	Global health score 70% 6 mdr.
Melphalan-Prednisolon-Lenalidomid + Lenalidomid vs. Melphalan-Prednisolon-Lenalidomid vs. Melphalan-Prednisolon								
Palumbo et al NEJM 2012	Nogen risiko ¹	Moderat ²	Høj	Delvis	moderat¹	Øget forekomst af leukopeni, DVT/PE i lenalidomid arme. Lavere feasibility i lenalidomid arme	Gr. 3-4 leukopeni: MP: 15%, MPR: 31% DVT/PE: MP: 1% MPR: 5% Ophør pga tox: MP: 5% MPR: 14%	Gr. 3-4 leukopeni: MPR-R: 27% DVT/PE: MPR-R: 3% Ophør pga tox: 16%
Melphalan-Prednisolon-Thalidomid vs. Lenalidomid-Dexamethason (18) vs. Lenalidomid-Dexamethason								

(continued)

Benboubker et al, NEJM 2015	Nogen risiko ¹	Moderat ²	Høj	Delvis	moderat¹	Øget forekomst af infektioner i Ld (cont) armen	Gr. 3-4 neutropeni: MPT: 45% DVT/PE: MPT: 5% Gr. 3-4 infektion: MPT: 17%	Gr. 3-4 neutropeni: Ld (18): 26% Ld (cont): 28% DVT/PE: Ld (18): 6% Ld (cont): 8% Gr. 3-4 infektion: Ld (18): 22% Ld (cont): 29%
------------------------------------	---------------------------	----------------------	-----	--------	----------------------------	---	--	---

1. Ublindet for både patienter og behandlere
2. Selekteret patientgruppe mht. performance og comorbiditet.
3. Selekteret 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

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

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)**

Studier	Graduering af evidens					Resultater			
	Bias	Generaliser-barhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidensniveau	Relativ effekt	Absolut effekt	Komparator	Intervention
Glasmacher et al BJH 2005	Kun data på EFS	Kun data på EFS	Kun data på EFS	Ja	Kan ikke vurderes	Kan ikke vurderes	Kan ikke vurderes	Kan ikke vurderes	
Yakoub-Agha et al EJH 2011	Nogen risiko ¹	Moderat ²	Høj	Ikke relevant	Moderat	1,42 (NS)	PFS 7,4 mdr.	PFS 10,5 mdr.	
Kropff et al Haematologica 2012	Nogen risiko ¹	Moderat ²	Høj	Ikke relevant	Moderat	1,15 1.25 1.50 (NS)	TTP (Dexa) 6,1 mdr.	TTP Thalidomid 100/200/400 7,0/7,6/9,1 mdr.	
Hjorth et al EJH 2012	Høj risiko Studiet stoppet for inklusion før tid	Lav ² Nordisk studium	Høj	Ikke relevant	Lavt	0,8 (NS)	PFS 9,0 mdr.	PFS 7,2 mdr.	
Garderet et al JCO 2012	Nogen risiko ^{1, 3}	Moderat ²	Høj	Ikke relevant	Moderat	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)**

Studier	Bias	Graduering af evidens				Resultater		
		Generaliserbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidensniveau	Relativ effekt	Absolut effekt	Komparator
								Intervention
Richardson et al NEJM 2005	Nogen risiko ^{1, 4}	Moderat ²	Høj	Ikke relevant	Moderat	1,78 (p<0.001)	TTP 3,49 mdr.	TTP 6,22 mdr.
Orlowski et al JCO 2007	Nogen risiko ¹	Moderat ²	Høj	Ikke relevant	Moderat	1,43 (p=0.000004)	TTP 6,5 mdr.	TTP 9,3 mdr.
Weber et al NEJM 2007	Nogen risiko ^{1, 5}	Moderat ² Kun USA og Canada	Høj	Ja ⁹	Moderat	2,36 (p<0.001)	TTP 4,7 mdr.	TTP 11,1 mdr.
Dimopoulos et al NEJM 2007	Nogen risiko ^{1, 5}	Moderat ² Kun Europa, Australien og Israel	Høj	Ja ⁹	Moderat	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	Bias	Graduering af evidens				Resultater			
		Generaliser -barhed	Præci- sion	Konsistens	Overordnet evidensniveau	Relativ effekt	Absolut effekt Komparator	Intervention	
Glasmacher et al BJH 2005	Nogen risiko ^{1, 6, 7}	Høj	Høj	Ja	Moderat	Kan ikke vurderes	Kan ikke vurderes	Kan ikke vurderes	
Yakoub-Agha et al EJH 2011	Nogen risiko ¹	Moderat ²	Høj	Ikke relevant	Moderat	1,31 (NS)	OS 23,3 mdr.	OS 30,6 mdr.	
Kropff et al Haematologic a 2012	Nogen risiko ¹	Moderat ²	Høj	Ikke relevant	Moderat	NA (NS)	OS (Dexa) NR	OS Thalidomid 100/200/400 30/25,6/NR mdr.	
Hjorth et al EJH 2012	Høj risiko Studiet stoppet for inklusion før tid	Lav ² Nordisk studium	Høj	Ikke relevant	Lavt	0,83 (NS)	OS 22,8 mdr.	OS 19,0 mdr.	
Garderet et al JCO 2012	Nogen risiko ^{1, 3}	Moderat ²	Høj	Ikke relevant	Moderat	1,09 (NS)	24 mdr. OS 65%	24 mdr. 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)**

Studier	Bias	Graduering af evidens				Resultater		
		Generaliserbarhed	Præci- sion	Konsistens	Overordnet evidensniveau	Relativ effekt	Absolut effekt	Komparator
Richardson et al NEJM 2005	Nogen risiko ^{1, 4}	Moderat ²	Høj	Ikke relevant	Moderat	1,26 (p=0,001)	OS 23,7 mdr	OS 29,8 mdr.
Orlowski et al JCO 2007	Kun data på 15 mdrs. overlevelse	Kun data på 15 mdrs. overlevelse	Kun data på 15 mdrs. overlevelse	Ikke relevant	Kan ikke vurderes	1,17 (p=0,03)	15 mdrs. OS 65%	15 mdrs. OS 76%
Weber et al NEJM 2007	Nogen risiko ^{1, 5}	Moderat ² Kun USA og Canada	Høj	Ja ⁹	Moderat	1,47 (p<0,001)	OS 20,2 mdr.	OS 29,6 mdr.
Dimopoulos et al NEJM 2007	Nogen risiko ^{1, 5}	Moderat ² Kun Europa, Australien og Israel	Høj	Ja ⁹	Moderat	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	Generaliser-barhed	Præci-sion	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Relativ effekt	Absolut effekt		
							Komparator	Intervention	
Glasmacher et al BJH 2005	Nogen risiko ^{1, 6, 7}	Høj	Høj	Ja	Moderat	Kan ikke vurderes	Kan ikke vurderes	Kan ikke vurderes	
Yakoub-Agha et al EJH 2011	Høj risiko ^{1, 8}	Moderat ²	Nogen risiko ⁸	Ikke relevant	Moderat	Øget toksicitet ved øget dosis af thalidomid	DVT/PE 6% PN 56% Forstoppelse 68% Somnolens 59%	DVT/PE 7% PN 68% Forstoppels e 81% Somnolens 71%	
Kropff et al Haematologi ca 2012	Nogen risiko ¹	Moderat ²	Høj	Ikke relevant	Moderat	Øget toksicitet ved thalidomid	DVT/PE 3,2% PN NA Forstoppelse 16% Fatigue 22%	Alle Thal grupper DVT/PE 3,2% PN 36% Forstop-pelse 42% Fatigue 24%	

Graduering af evidens							Resultater		
Studier	Bias	Generaliser-barhed	Præci-sion	Konsistens	Overordnet evidens-niveau	Relativ effekt	Absolut effekt		
							Komparator	Intervention	
Hjorth et al EJH 2012	Høj risiko Studiet stoppet for inklusion før tid	Lav ² Nordisk studium	Høj	Ikke relevant	Lavt	Thalidomid øget risiko for DVT/PE. Bortezimib øget risiko for PN	DVT/PE 10% PN 25%	DVT/PE 2% PN 42%	
Garderet et al JCO 2012	Nogen risiko ^{1, 3}	Moderat ²	Høj	Ikke relevant	Moderat	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**

Studier	Bias	Graduering af evidens					Resultater		
		Generalis er-barhed	Præci- sion	Konsistens	Overordnet evidens- niveau	Relativ effekt	Absolut effekt		
							Komparator	Intervention	
Richardson et al NEJM 2005	Nogen risiko 1, 4	Moderat ²	Høj	Ikke relevant	Moderat	Mere toksicitet ved behandling med Bortezomib	PN 9% Trc.peni 11% Diarré 21% Kvalme 14%	PN 36% Trc.peni 35% Diarré 57% Kvalme 57%	
Orlowski et al JCO 2007	Nogen risiko 1	Moderat ²	Høj	Ikke relevant	Moderat	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%	
Weber et al NEJM 2007	Nogen risiko 1, 5	Moderat ² Kun USA og Canada	Høj	Ja ⁹	Moderat	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%	
Dimopoulos et al NEJM 2007	Nogen risiko 1, 5	Moderat ² Kun Europa, Australien og Israel	Høj	Ja ⁹	Moderat	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. Selekteret 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.

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	Bias	Graduering af evidens				Resultater		
		Generaliser-barhed	Præci-sion	Konsistens	Overordnet evidensniveau	Relativ effekt	Absolut effekt Komparator	Intervention
Leleu et al Blood 2013	Nogen risiko ¹	Moderat ²	Høj	Ikke relevant	Moderat	1,21 (p=0,35)	TTP 4,8 mdr.	TTP 5,8 mdr.
San Miguel et al Lancet Oncology 2013	Nogen risiko ^{1, 3}	Moderat ²	Høj	Ikke relevant	Moderat	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	Bias	Graduering af evidens				Resultater			
		Generaliser-barhed	Præci-sion	Konsistens	Overordnet evidensniveau	Relativ effekt	Absolut effekt	Komparator	Intervention
Leleu et al Blood 2013	Nogen risiko ¹	Moderat ²	Høj	Ikke relevant	Moderat	0,99 (p=0,45)	OS 14,9 mdr.	OS 14,8 mdr.	
San Miguel et al Lancet Oncology 2013	Nogen risiko ^{1, 3}	Moderat ²	Høj	Ikke relevant	Moderat	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	Bias	Graduering af evidens				Resultater		
		Generaliser -barhed	Præci- sion	Konsistens	Overordnet evidensniveau	Relativ effekt	Absolut effekt	Komparator
Leleu et al Blood 2013	Nogen risiko ¹	Moderat ²	Høj	Ikke relevant	Moderat	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%
San Miguel et al Lancet Oncology 2013	Nogen risiko ^{1, 3}	Moderat ²	Høj	Ikke relevant	Moderat	Øget forekomst af neutropeni og infektion i pomalidomid + dexamethaso n 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. Selekteret patientgruppe mht. Performance og comorbiditet.
3. Cross-over ved manglende respons/sygdomsprogression.

Bilag 9 – Opdatering med Carfilzomib, Elotuzumab og Daratumumab

Forkortelser

OS	Samlet overlevelse
PFS	Progressionsfri overlevelse
HRQoL	Sundhedsrelateret livskvalitet
TTNT	Tid til næste behandling
ORR	Samlet respons rate
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ISS	International staging system
SCT	Stamcelle transplantation
EORTC QLQ	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire

Kliniske spørgsmål og PICO'er

Ved den seneste opdatering af RADS baggrundsnotat for myelomatose i januar 2016 var det forventet at yderligere fem nye lægemidler ville blive godkendt i løbet af den resterende del af året. Derfor blev en opdatering igangsat for at se på evidensen for følgende lægemidler:

- Carfilzomib (Kyprolis®, Amgen/Onyx)
- Elotuzumab (Empliciti™, Bristol-Myers Squibb)
- Panobinostat (Farydak®, Novartis)
- Ixazomib (Ninlaro®, Takeda)
- Daratumumab (Darzalex™, Janssen)

Panobinostat blev imidlertid afvist af det danske koordineringsråd for ibrugtagning af medicin (KRIS) i marts 2016. Ixazomib blev afvist af EMA i maj 2016, og fik efterfølgende først en positive opinion i slutningen af september 2016. Derfor omhandler denne opdatering alene Carfilzomib, Elotuzumab og Daratumumab. Elotuzumab er undersøgt i kombination med Bortezomib og Dexamethason, men denne kombination viste ikke signifikante forskelle, og er ikke godkendt af EMA. Derfor har vi udelukkende vurderet litteraturen for Elotuzumab i kombination med Lenalidomid og Dexamethason.

Scope

Evidensgennemgangen evaluerer effekten af tre nye behandlingsmetoder til relaps/refraktær myelomatose; Carfilzomib, Elotuzumab og Daratumumab.

Indværende bilag skal ses som et tillæg til det eksisterende baggrundsnotat, der allerede har evalueret og rangordnet eksisterende behandlinger til denne patientpopulation.

Scope er yderligere beskrevet ved hjælp af PICO (population, intervention, comparator, outcome) nedenfor.

PICO spørgsmål 1

Population

Myelomatosepatienter som har modtaget ≥ 1 tidligere behandling af enhver art og har relaps og/eller refraktær sygdom. Patienterne må ikke være kandidater til gentagelse af primær behandling.

Interventioner

- Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason (CFZ+LEN+DEX)
- Carfilzomib+Dexamethason (CFZ+DEX)
- Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason (ELO+LEN+DEX)

Komparatorer

De primære komparatorer er standardbehandlingerne, der er undersøgt i det eksisterende baggrundsnotat til denne population. Det vil sige Lenalidomid eller Bortezomib i kombination med Dexamethason, som også er de mest almindelige komparatorer i de eksisterende studier.

Alternativt er vi også interesserede i at sammenligne med Thalidomid i kombination med Dexamethason. I fald der er andre komparatorer, der sammenlignes med interventionerne i studierne (fx Dexamethason alene eller placebo) vil resultaterne herfra blive medtaget, selvom de ikke er af primær interesse.

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål (outcome)

Kritiske:

- OS – enhver statistisk signifikant forskel er klinisk relevant
- PFS – min. 3 måneders forskel er klinisk relevant

Toksicitet, inklusiv

- Behandlingsophør (over 10 % er klinisk relevant)
- Behandlingsændringer
- Alle grad 3-4 bivirkninger (%) – rapporteres alle, med hyppigst forekommende først
- Health Related Quality of Life (HRQoL) ved valideret skala fx EORTC – en forskel på 10 point anses for klinisk relevant
- Neuropati \geq grad 2, (ved grad 2 skelnes ml. reversibel og irreversibel)

Vigtige:

- Time to next treatment (TTNT)
- Overall respons rate (ORR) (over 10 % er kliniske relevant)

PICO spørgsmål 2

Population

Myelomatosepatienter med relaps/refraktær sygdom, som tidligere har modtaget behandling med både Lenalidomid og Bortezomib, og som har haft et relaps under den sidste behandling.

Interventioner

- Daratumumab, monoterapi (DARA)

Komparatorer

- Pomalidomid+Dexamethason (POM+LoDEX)

Kritiske (evt vigtige) effekt-/bivirkningsmål (outcome)

Kritiske:

- OS – enhver statistisk signifikant forskel er klinisk relevant
- PFS – min. 3 måneders forskel er klinisk relevant

Toksicitet, inklusiv

- Behandlingsophør (over 10 % er klinisk relevant)
- Behandlingsændringer
- Alle grad 3-4 bivirkninger (%) – rapporteres alle, med hyppigst forekommende først
- HRQoL ved valideret skala – forskel på $\geq 10\%$ er klinisk relevant
- Neuropati \geq grad 2, (ved grad 2 skelnes ml. reversibel og irreversibel)

Vigtige:

- Time to next treatment (TTNT)
- Overall respons rate (ORR) (over 10 % er kliniske relevant)

Evidensgennemgang

Litteraturflow

Litteratursøgningen foretaget ved udførmningen af seneste baggrundsnotat blev opdateret fra sidste søgedato (nov. 2013) og op til den 31/5 2016. Der blev anvendt samme søgetermener som ved seneste søgning ("multiple myeloma"[MeSH Terms] AND randomized controlled trial [Publication Type]) AND English[Language]. Der er søgt i MEDLINE. Søgningen resulterede i 87 hits, hvoraf 66 blev frasorteret på titel/abstract niveau, og 12 blev frasorteret på full text niveau. De resterende 9 artikler, omhandlende de nye lægemidler - eller Pomalidomid, blev inkluderet (1–9). Fem af studierne blev identificeret som hovedstudier, og anses for at være de vigtigste (1–5). Fordi Daratumumab kun er undersøgt i fase II, betragter vi hovedstudiet på Pomalidomid som værende meget vigtigt, da dette studie er det vigtigste komparator studie overfor Daratumumab. Herudover har vi sammenlignet søgningen med data leveret af firmaerne. Et enkelt abstract (10) blev i den forbindelse inkluderet, fordi det er de eneste data vi har for samlet overlevelse på Elotuzumab.

PICO spørgsmål 1 – Studiekarakteristika og resultater på effektmål

Tabel 1. Udvalgte studiekarakteristika for hovedstudierne på Carfilzomib og Elotuzumab

	ASPIRE(1)	ENDEAVOR (5)	ELOQUENT-2 (4)
Antal patienter	792	929	646
Studiedesign	Open label RCT, fase III	Open label RCT, fase III	Open label RCT, fase III
Intervention og komparator	Intervention: Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason Komparator: Lenalidomid + Dexamethason	Intervention: Carfilzomib + Dexamethason Komparator: Bortezomib + Dexamethason	Intervention: Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason Komparator: Lenalidomid + Dexamethason
Inklusionskriterier relateret til tidligere behandling	Har modtaget 1-3 tidlige behandlinger. Gerne Bortezomib, hvis ikke progression under behandling. Gerne Lenalidomid og Dexamethason, hvis ikke afbrudt pga. bivirkninger eller progression under behandling, hvis LenDex er den seneste behandling.	Har modtaget 1-3 tidlige behandlinger. Gerne tidligere behandling med Carfilzomib eller Bortezomib, hvis patienten har haft mindst partielt respons før relaps, eller progression, eller hvis behandlingen ikke blev afbrudt pga. bivirkninger. Mindst 6 måneder uden progression, uden at modtage behandling med proteasome inhibitor op til randomiseringen.	Har modtaget 1-3 tidlige behandlinger. Gerne tidligere behandling med Lenalidomid hos max 10 % af patienterne, hvis patienten har haft mindst partielt respons uden progression under behandlingen, eller i 9 måneder efter, og behandlingen ikke blev afbrudt pga. bivirkninger.
Baseline karakteristika for deltagere	Median alder: 64 47,7 % af patienter var \geq 65 år ECOG=2: 9,5 % ISS Stadie III: 20 % "High risk": 12,6 % (high risk = t (4;14), t (14;16) eller del 17p abnormalitet i \geq 60 % af screenede plasma celler)	Median alder: 65 I CAR gruppen var 35 % \geq 65 -74 år, og 17 % \geq 75år I BOR gruppen var var 41 % \geq 65 -74 år, og 14 % \geq 75år ECOG=2: 7 % ISS Stadie II-III: 56 % "High risk": 23 % (High risk = t (4;14) eller t (14;16) i \geq 10 % af screenede plasmaceller <u>eller</u> del(17p) i \geq 20 % af screenede plasma celler)	Median alder: 66 57 % af patienterne var \geq 65 år ECOG=2: 9 % ISS stadie II: 32 % ISS Stadie III: 21 % T (4;14): 9 % del(17p): 32 % (High risk = ISS stadie II eller III <u>og</u> t (4;14) eller del (17p) abnormalitet)*
Tidlige behandling ved baseline	Antal tidl. regimer (median): 2 Tidl. SCT: 57 % Tidl. BOR: 65,8 % Tidl. LEN: 19,8 %	Antal tidl. regimer (median): 2 Tidl. SCT: 43 % Tidl. BOR: 54 % Tidl. LEN: 38 %	Antal tidl. regimer (median): 2 Tidl. SCT: 54 % Tidl. BOR: 70 % Tidl. LEN: 6 %
Median opfølgning	32,3 måneder	Median opfølgning for PFS: 11,9 mdr. for Carfilzomib-gruppen 11,1 mdr. for Bortezomib-gruppen For OS: 12,5 mdr. for Carfilzomib-gruppen 11,9 mdr. for Bortezomib-gruppen	24,5 måneder

*Der er ingen oplysninger om cut-off ved FISH analysen (antal positive celler) i Eloquent-2 protokollen, "high risk" patienter er ikke opsummerede, så antallet af gengangere blandt patienter med ISS stadie II eller III, og patienter med mutationer er ikke klart.

Resultater på effektmål

Kritiske effektmål (OS, PFS, Toksicitet)

Overall Survival (OS)

Forbedret overall survival i kombination med tolerabel toxicitet er det ultimative mål for kræftbehandling. For en kræftform som myelomatose, der har en relativ lang overlevelse for en uhelbredelig kræftsygdom, kan det tage op til 5 år at demonstrere overall survival, og data vil typisk være confounded pga. crossover fra kontrol arm til behandlingsarm, og pga. sekventiel behandling med andre behandlingsregimer.

Både Carfilzomib og Elotuzumab studierne inkluderer data for OS, men rapporterer ikke endelige resultater. OS for Carfilzomib er rapporteret i publikationen af Stewart et al. (1) og data for OS for Elotuzumab er kun at finde på abstract form (11).

Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason vs. Lenalidomid+Dexamethason

En interim analyse af overall survival favoriserer Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason, selvom median længden på overlevelse ikke kunne udregnes (HR 0,79 vs. Lenalidomid+Dexamethason; 95 % CI 0,63-0,99; p=0,04).

Carfilzomib+Dexamethason vs. Bortezomib+Dexamethason

En interim analyse af overall survival viser ingen statistisk signifikant forskel på de to interventioner, men data er endnu umodne.
OS HR:0,79 (95 % CI: 0,58-1,08; p=0,13, data ikke modne).

Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason vs. Lenalidomid+Dexamethason

En interim analyse af overall survival favoriserer Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason, og viser forbedret overlevelse med en median på 4,1 måneder sammenlignet med Lenalidomid+Dexamethason (43,7 vs. 39,6 måneder; HR 0,77; 95 % CI 0,61-0,97; p=0,03).

Øvrige sammenligninger

Vi fandt ikke studier for andre sammenligninger med Carfilzomib og Elotuzumab end de ovennævnte.

PFS

PFS er standard "primary endpoint" til lovgivningsmæssige ansøgninger, og alle studierne for dette PICO spørgsmål har PFS som primært endepunkt. PFS har været anvendt som en surrogat markør for OS, selvom dens styrke til at forudsige OS varierer mellem sygdomme og sygdomsstadier. PFS udregnes fra behandlingsstart og frem til sygdomsprogression eller død.

Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason vs. Lenalidomid+Dexamethason

Median PFS var 26,3 måneder i Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason gruppen versus 17,6 måneder i Lenalidomid+Dexamethason gruppen; HR: 0,69 (95 % CI: 0,57-0,83, p<0,0001).

Fagudvalget anser en forskel i PFS på over 3 måneder for værende klinisk relevant, og denne forskel (8,7 måneder) er derfor en klinisk relevant forskel.

Carfilzomib+Dexamethason vs. Bortezomib+Dexamethason

Median PFS var 18,7 måneder i Carfilzomib+Dexamethason gruppen versus 9,4 måneder i Bortezomib+Dexamethason gruppen; HR:0,53 (95 % CI: 0,44-0,65; p<0,0001). Forskellen mellem grupperne på 9,3 måneder er klinisk relevant.

Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason vs. Lenalidomid+Dexamethason

Median PFS var 19,4 måneder i Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason gruppen versus 14,9 måneder i Lenalidomid+Dexamethason gruppen; HR: 0,70 (95 % CI: 0,57-0,85; p<0,001). Forskellen mellem grupperne på 4,5 måneder er klinisk relevant.

Øvrige sammenligninger

Vi fandt ikke studier for andre sammenligninger med Carfilzomib og Elotuzumab end de ovennævnte.

Tabel 1 – Resultater for overall survival og progressionsfri overlevelse for PICO spørgsmål 1

Studie	Arme	N	OS		PFS	
			Median	HR (95 % CI), p-værdi	Median (95 % CI) (måneder)	HR (95 % CI), p-værdi
ASPIRE (1)	CFZ+LEN+DEX	396	NR	HR: 0,79 (0,63-0,99) til fordel for CFZ+LEN+DEX p=0,04	26,3 (23,3-30,5)	HR: 0,69 (0,57-0,83) P<0,0001
	LEN+DEX	396	NR		17,6 (15,0-20,6)	
ENDEAVOR (5)	CFZ+DEX	464	NR	HR: 0,79 (0,58-1,08) til fordel for CFZ+DEX p=0,13	18,7 (15,6 – NA)	HR: 0,53 (0,44-0,65) P<0,0001
	BOR+DEX	465	NR		9,4 (8,4-10,4)	
ELOQUENT-2 (4)	ELO+LEN+DEX	321	NR	HR: 0,77 (0,61-0,97) til fordel for ELO+LEN+DEX p=0,03	19,4 (16,6-22,2)	HR: 0,70 (0,57-0,85) P<0,001
	LEN+DEX	325	NR		14,9 (12,1-17,2)	

Toksicitet (herunder behandlingsophør, behandlingsændringer, grad 3-4 bivirkninger, HRQoL og neuropati ≥ grad 2)

Patienter med myelomatose lever længere end de gjorde tidligere, og de fleste nuværende behandlinger skal gives indtil sygdomsprogression. Derfor er det vigtigt, at der er en balance mellem på den ene side effekt, og på den anden side kontrollerbar toksicitet og livskvalitet. Fagudvalget anser derfor toksicitet, herunder livskvalitet som et kritisk effektmål for deres patienter.

Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason vs. Lenalidomid+Dexamethason

Behandlingsophør pga. bivirkninger

60 patienter (15,3 %) i Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason gruppen og 69 patienter (17,7 %) i Lenalidomid+Dexamethason gruppen ophørte behandlingen pga. bivirkninger. Fagudvalget anser en forskel på 10 % for værende klinisk relevant. Denne forskel er ikke opnået.

Behandlingsændringer

Bivirkninger resulterede i behandlingsændringer i form af dosisreduktion af Carfilzomib dosis hos 11 % af patienterne og af Lenalidomiddosis hos 43,4 % af patienterne i Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason gruppen. Lenalidomid+Dexamethason gruppen havde reduktion af Lenalidomiddosis hos 39,1 % af patienterne. Fagudvalget finder ingen betydelig forskel i dosisreduktion mellem de to grupper.

Alle grade 3-4 bivirkninger (%)

Alle grade 3-4 bivirkninger er rapporteret pr. gruppe i tabellen nedenfor.

Grade ≥3 :antal patienter (%)	CFZ+LEN+DEX	LEN+DEX
Neutropeni	116 (29,6)	103 (26,5)
Anemia	70 (17,9)	67 (17,2)
Thrombocytopeni	65 (16,6)	48 (12,3)
Hypokalemia	37 (9,4)	19 (4,9)
Fatigue	30 (7,7)	25 (6,4)
Hypertension	17 (4,3)	7 (1,8)
Diarré	15 (3,8)	16 (4,1)
Hjertesvigt	15 (3,8)	7 (1,8)
Akut nyresvigt	13 (3,3)	12 (3,1)
Iskæmisk hjertesygdom	13 (3,3)	8 (2,1)
Lunge emboli	12 (3,1)	9 (2,3)
Dyspnø	11 (2,8)	7 (1,8)
Perifer neuropati	10 (2,6)	12 (3,1)
Anden primær malignitet	9 (2,3)	11 (2,8)
Pyrexia	7 (1,8)	2 (0,5)
Øvre luftvejsinfektion	7 (1,8)	4 (1,0)
Dyb vene trombose	7 (1,8)	4 (1,0)
Perifert ødem	5 (1,3)	2 (0,5)
Muskel spasmer	4 (1,0)	3 (0,8)
Forhøjet creatinin	4 (1,0)	1 (0,3)
Hoste	1 (0,3)	0
Nasopharyngit	1 (0,3)	0
Forstoppelse	1 (0,3)	2 (0,5)

Fagudvalget finder ingen betydelig klinisk forskel i grad 3 og 4 bivirkninger mellem de to grupper.

HRQoL

Studiet anvender European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30 module (EORTC QLQ-C30). EORTC QLQ-C30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer, og en "global" livskvalitetsskala.

Patienterne i Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason gruppen har statistisk signifikant forbedring på "global" HRQoL sammenlignet med Lenalidomid+Dexamethason henover 18 behandlingscyklusser ($p<0,001$). Minimum klinisk relevant forskel er defineret af forfatterne i studiet til at være 5 point på skalaen. Denne forskel fandtes efter 12 behandlingscyklusser (5,56), men ikke helt ved 18 cyklusser (4,81). Fagudvalget anser en forskel på 10 point på EORTC skalaen for værende klinisk relevant. Denne forskel er ikke opnået.

Neuropati \geq grad 2

Neuropati er kun rapporteret som en procentdel for alle grader af perifer neuropati, eller som en procentdel for andelen af grad 3-4 perifer neuropati. Kategorien perifer neuropati omfattede både perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati, polyneuropati, neuralgi, perifer motorisk neuropati, sensorimotor disorder, tab af følesans og toksisk neuropati.

Andelen er grad 3-4 neuropati er beskrevet under afsnittet "alle grad 3-4 bivirkninger". Den totale andel af neuropati (alle grader) var 17,1 % i Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason gruppen versus 17,0 % i Lenalidomid+Dexamethason gruppen, hvilket må anses for at være en ubetydelig forskel.

Carfilzomib+Dexamethason vs. Bortezomib+Dexamethason

Behandlingsophør

65 (14 %) patienter i Carfilzomib+Dexamethason gruppen og 73 (16 %) patienter i Bortezomib+Dexamethason gruppen stoppede behandlingen pga. bivirkninger. Denne forskel anses ikke for klinisk relevant.

Behandlingsændringer

Bivirkninger resulterede i behandlingsændringer i form af dosisreduktion hos 23 % af patienterne i Carfilzomib+Dexamethason gruppen og 48 % af patienterne i Bortezomib+Dexamethason gruppen. Fagudvalget finder at denne forskel i dosisreduktion er klinisk relevant.

Alle grad 3-4 bivirkninger (%)

Tabellen nedenfor viser alle bivirkninger af grad ≥ 3

Grade ≥ 3 :antal patienter (%)	CFZ+DEX	BOR+DEX
Pneumoni	27 (5,8)	31 (6,8)
Pyrexia	8 (1,7)	1 (0,2)
Dyspnø	8 (1,7)	0
Lunge emboli	8 (1,7)	3 (0,7)
Hjertesvigt	8 (1,7)	2 (0,4)
Akut nyresvigt	7 (1,5)	4 (0,9)
Øvre luftvejsinfektion	6 (1,3)	1 (0,2)
Bronkopneumoni	6 (1,3)	0
Sepsis	6 (1,3)	2 (0,4)
Atrieflimren	5 (1,1)	4 (0,9)
Rygsmærter	4 (0,9)	2 (0,4)
Diarré	4 (0,9)	6 (1,3)
Luftvejsinfektion	4 (0,9)	4 (0,9)
Urinvejsinfektion	4 (0,9)	2 (0,4)
Opkastning	4 (0,9)	2 (0,4)
Trombocytopeni	4 (0,9)	6 (1,3)
Hyperkalkæmi	0	4 (0,9)

Fagudvalget finder ingen betydelig klinisk forskel i grad 3 og 4 bivirkninger mellem de to grupper.

HRQoL

Livskvalitetsdata er ikke rapporteret for ENDEAVOUR-studiet.

Neuropati \geq grad 2

Andelen af patienter med neuropati grad ≥ 2 var 6,0 % i Carfilzomib+Dexamethason gruppen og 32,0 % i Bortezomib+Dexamethason gruppen (OR: 0,14 (95 % CI: 0,09-0,21)). Data er ikke angivet for hvorvidt denne neuropati er reversibel. I Bortezomib+Dexamethason gruppen fik 79 % af patienterne subkutan injektion af Bortezomib, mens resterende 21 % havde fået mindst én intravenøs injektion. Fagudvalget finder at det er klinisk relevant, at der er den store forskel i andelen af patienter med neuropati i de to grupper.

Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason vs. Lenalidomid+Dexamethason

Behandlingsophør pga. bivirkninger

8,7 % af patienterne i Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason gruppen og 12,9 % i Lenalidomid+Dexamethason gruppen afbrød behandlingen pga. toksicitet relateret til behandlingen. 4,7 % og 8 % afbrød behandlingen pga. bivirkninger, som ikke var relateret til behandlingen i hhv. Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason og Lenalidomid+Dexamethason grupperne. Samlet set er 13,4 % i Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason gruppen og 20,9 % i Lenalidomid+Dexamethason gruppen således ophørt med behandlingen pga. bivirkninger. Fagudvalget finder ikke at der er nogen klinisk relevant forskel.

Behandlingsændringer

Data vedr. behandlingsændringer er ikke rapporteret. Protokollen anfører dog, at dosisjusteringer er tilladt (12).

Alle grade 3-4 bivirkninger (%)

Forekomsten af grad 3-4 blandt alle bivirkninger som er rapporteret for mere end 25 % af patienterne (af enhver grad) fremgår af tabellen nedenfor. Firmaet, der forhandler Elotuzumab er kontaktet for at få data for alle grad 3-4 bivirkninger, da dette var defineret som et kritisk outcome. Firmaet har derfor leveret information fra data on file. Fagudvalget finder ikke at der er nogen klinisk relevant forskel.

Grade ≥3 :antal patienter (%)	ELO+LEN+DEX	LEN+DEX
Lymfopeni	244 (77)	154 (49)
Neutropeni	107 (34)	138 (44)
Trombocytopeni	61 (19)	64 (20)
Anæmi	60 (19)	67 (21)
Fatigue	27 (8)	26 (8)
Diarré	16 (5)	13 (4)
Rygsmerter	16 (5)	14 (4)
Pyrexia	8 (3)	9 (3)
Søvnbesvær	6 (2)	8 (3)
Perifært ødem	4 (1)	1 (<1)
Forstoppelse	4 (1)	1 (<1)
Muskelspasmer	1 (<1)	3 (1)
Hoste	1 (<1)	0
Nasopharyngitis	0	0

HRQoL

Studiet anvender European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30 module (EORTC QLQ-C30). EORTC QLQ-C30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer, og en "global" livskvalitetsskala. Herudover anvendes et myelomatose-specifikt modul.

Forfatterne rapporterer, at der ikke var en signifikant forringelse i livskvalitet ved tilføjelse af Elotuzumab til Lenalidomid og Dexamethason, og at de to grupper havde identiske gennemsnitlige ændringer fra baseline. De konkluderer i narrativ form, at patienterne i

Elotuzumab gruppen bevarer deres overordnede HRQoL, men data er ikke rapporteret i den publicerede artikel eller i Supplementary Appendix.

Neuropati ≥ grad 2

Der er ikke rapporteret data for forekomsten af neuropati i studiet (11). Firmaet, der forhandler Elotuzumab er kontaktet for at få data for neuropati, og har givet tilladelse til at gengive følgende information fra data on file:

In a phase 3 study (ELOQUENT-2), after a minimum follow-up of 2 years, peripheral neuropathy of any grade occurred in 45 patients (14,2 %) receiving elotuzumab, lenalidomide and dexamethasone (ELd) and 26 patients (8,2 %) receiving lenalidomide and dexamethasone alone.

Grade 3 to 4 peripheral neuropathy occurred in 5 patients (1,6 %) in each arm (BMS-REF-ELOTO15 (data on file), 2015).

At 3-year follow-up, peripheral neuropathy of any grade occurred in 15 % vs. 9 % of patients in the ELd and Ld groups, respectively.

Fagudvalget ligger vægt på, at der ikke er forskel på de svære neuropatier mellem de to grupper.

Øvrige sammenligninger

Vi fandt ikke studier for andre sammenligninger med Carfilzomib og Elotuzumab end de ovennævnte.

Vigtige effektmål (TTNT, ORR)

TTNT

Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason vs. Lenalidomid+Dexamethason
TTNT ikke rapporteret.

Carfilzomib+Dexamethason vs. Bortezomib+Dexamethason
TTNT ikke rapporteret.

Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason vs. Lenalidomid+Dexamethason
TTNT ikke rapporteret.

Øvrige sammenligninger

Vi fandt ikke studier for andre sammenligninger med Carfilzomib og Elotuzumab end de ovennævnte.

ORR

Overall respons rate er defineret som andelen af patienter som på behandlingen opnår et partielt respons eller bedre.

Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason vs. Lenalidomid+Dexamethason

Behandling med Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason var forbundet med en ORR på 87,1 %, sammenlignet med 66,7 % i Lenalidomid+Dexamethason gruppen ($p<0,001$). Denne forskel vurderes at være klinisk relevant.

Carfilzomib+Dexamethason vs. Bortezomib+Dexamethason

ORR var for Carfilzomib+Dexamethason gruppen 76,9 %, mens den for Bortezomib+Dexamethason gruppen var 62,6 % ($p<0,0001$). Denne forskel vurderes at være klinisk relevant.

Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason vs. Lenalidomid+Dexamethason

For Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason gruppen var ORR 79 %, mens den for Lenalidomid+Dexamethason gruppen var 66 % ($p<0,001$). Denne forskel vurderes at være klinisk relevant.

Tabellen nedenfor viser ORR for de inkluderede studier:

Studie	Arme	N	ORR	
			Rate	p-værdi
ASPIRE	CFZ+LEN+DEX	396	87,1 % (83,4 -90,3)	OR ikke angivet $p<0,001$
	LEN+DEX	396	66,7 % (61,8 - 71,3)	
ENDEAVOR	CFZ+DEX	464	76,9 % (72,8-80,7)	OR: 2,032 (1,5-2,7) $p<0,0001$
	BortDex	465	62,6 % (58,0-67,0)	
ELOQUENT-2	ELO+LEN+DEX	321	79 % (74-83)	OR: 1,9 (1,4-2,8) $p<0,001$
	LEN+DEX	325	66 % (60-71)	

Øvrige sammenligninger

Vi fandt ikke studier for andre sammenligninger med Carfilzomib og Elotuzumab end de ovennævnte.

Konklusion på PICO spørgsmål 1

Kritiske effektmål

OS: Data på samlet overlevelse foreligger for alle de nye lægemidler kombinationer, alene som interim analyser og der konkluderes derfor ikke herpå.

PFS: For progressions fri overlevelse er der signifikante og klinisk relevante forskelle på over 3 måneder til fordel for kombinationen indeholdende de nye lægemidler. Dette gælder således både for Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason, Carfilzomib+Dexamethason og Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason versus komparator i studierne.

Toxicitet vurderet som et komposit endepunkt:

For Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason ses en øgning i antallet af \geq grad 3 lymfopeni i sammenligning med komparator. Der er ikke øvrige forhold indenfor dette endepunkt, der viser relevante forskelle mellem Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason og komparator.

Fagudvalget vurderer at den forbedrede progressions fri overlevelse bør vægte højere end den øgede grad af lymfopeni.

For Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason ses en øgning i antallet af kardiovaskulære bivirkninger, herunder forhøjet blodtryk og hjertesvigt. Fagudvalget vurderer at den forbedrede progressions fri overlevelse bør vægte højere end den øgede grad af kardiovaskulære bivirkninger.

For Carfilzomib+Dexamethason ses ligeledes en øgning i antallet af kardiovaskulære bivirkninger, herunder hjertesvigt. Fagudvalget vurderer også for dette lægemiddel, at den forbedrede progressions fri overlevelse bør vægte højere end den øgede grad af kardiovaskulære bivirkninger.

Vigtige effektmål

TTNT: Data for TTNT er ikke inkluderet i studierne og der kan derfor ikke konkluderes herpå.

ORR: For samlet respons rate er der signifikante og klinisk relevante forskelle på over 10 % til fordel for de nye lægemidler. Dette gælder således både for Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason, Carfilzomib+Dexamethason og Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason versus komparator i studierne.

Samlet konklusion

Samlet konkluderer fagudvalget, at der er klinisk relevante forskelle mellem de nye lægemiddelkombinationer (Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason, Carfilzomib+Dexamethason og Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason) og de respektive komparatorer, primært baseret på den forlængede progressions fri overlevelse. De nye lægemiddelkombinationer kan derfor alle anbefales.

Fagudvalget vurderer ikke, at der er relevante forskelle mellem Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason og Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason, som er kombination af lægemidler der er godkendt til den samme patientpopulation. Dette gælder såvel for den kliniske effekt, samt for kvaliteten af evidensen jvf. GRADE-metoden (se side 18-19). De to lægemiddelkombinationer Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason og Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason kan derfor sidestilles.

PICO spørgsmål 2 – Studiekarakteristika og resultater på effektmål

Tabel 2. Udvalgte studiekarakteristika for hovedstudierne for Daratumumab og Pomalidomid		
	SIRIUS (3)	MM-003
Antal patienter	106	455
Studiedesign	Open label, single arm, fase II	Open label RCT, fase III
Intervention og komparator	Intervention: Daratumumab (n = 106)	Intervention: Pomalidomid + lavdosis Dexamethason Komparator: Højdosis Dexamethason
Inklusionskriterier relateret til tidligere behandling	Sygdomsprogression under eller indenfor 60 dage efter seneste behandling. Patienter har responderet på mindst én tidligere behandling, har modtaget en alkylator alene eller i kombination med anden behandling, og har modtaget mindst tre tidligere linjer af behandling, som inkluderede en proteasom-inhibitor og en immunmodulerende agent eller har dobbelt refraktorisk sygdom overfor den seneste proteasom-inhibitor og alkylator de har modtaget.	Patienter skal være refraktære overfor seneste behandling, vurderes at have refraktær eller relaps og refraktær sygdom, skal have modtaget mindst to tidligere fortløbende cyklusser med Bortezomib og Lenalidomid, alene eller i kombination, have fået tilstrækkelig alkylator behandling (mindst seks cyklusser af alkylator behandling eller progression efter mindst to cyklusser eller have modtaget alkylatorbehandling ifm. stamcelletransplantation). Behandling med Bortezomib eller Lenalidomid skal have fejlet (sygdomsprogression under eller indenfor 60 dage, progression ≤6 mdr. efter partielt respons eller intolerance overfor Bortezomib).
Baseline karakteristika for deltagere	Median alder: 63,5 34 % var 65-<75år og 11 % var ≥75år ECOG=2: 8 % ISS Stage III: 38 % del(17p): 17 %	Median alder 65 I POM gruppen var 45 % >65 år, og 8 % > 75 år I HiDEX gruppen var 47 % >65 år, og 8 % > 75 år ECOG 2-3: 18 % ISS Stage III: 32 %
Tidligere behandling ved baseline	Tidl. regimer(median): 5 Tidl. SCT: 80 % Tidl. LEN: 99 % Tidl. BOR: 99 % Refraktær overfor LEN & BOR: 82 %	Tidl. regimer(median): 5 Tidl. SCT: 70 % Tidl. LEN & BOR: 100 % Refraktær overfor LEN & BOR: 75 %
Median opfølgning	9,3 måneder	10 måneder

Resultater på Effektmål

Resultater på kritiske effektmål (OS, PFS, Toksicitet)

Overall Survival (OS)

Daratumumab (fase II)

Ved studiets opgørelse (9,3 mdr. follow-up) var medianen for samlet overlevelse endnu ikke nået.

Ved et senere cut-off i forbindelse med en safety-opdatering, fandtes en median OS for Daratumumab på 17,5 måneder (95 % CI: 13,7 – ikke nået).

Pomalidomid+Dexamethason (Low) vs. Dexamethason (High)

Median OS ved Pomalidomid+Dexamethason (Low) var 12,7 måneder versus 8,1 måneder for Dexamethason (High) (HR: 0,74 (0,56-0,97), p=0,029).

PFS

Daratumumab (fase II)

Median PFS ved behandling med DARA var 3,7 måneder (95 % CI: 2,8-4,6).

Pomalidomid+Dexamethason (Low) vs. Dexamethason (High)

Median PFS var 3,8 og 1,9 måneder for hhv. Pomalidomid+Dexamethason (Low) og Dexamethason (High) (HR: 0,41 (0,32 – 0,53), p<0,001)

Tabel 3. Resultater for overall survival og progressionsfri overlevelse for PICO spørgsmål 2						
Studie	Arme	N	OS		PFS	
			Median (95 % CI)	HR (95 % CI), p-værdi	Median (95 % CI)	HR (95 % CI), p-værdi
SIRIUS	Dara	106	17,5 (13,7-NE)	-	3,7 (2,8-4,6)	-
	PomLDdex	302	12,7 (10,4-15,5)	HR: 0,74 (0,56-0,97) p=0,0285	3,8 (3,4-4,6)	HR: 0,41 (0,32-0,53) p<0,001
	HDDex	153	8,1 (6,9-10,8)		1,9 (1,9-2,1)	

Toksicitet (herunder behandlingsophør, behandlingsændringer, grad 3-4 bivirkninger, HRQoL og neuropati ≥ grad 2)

Daratumumab (fase II)

Behandlingsophør

5 (4,7 %) af de 106 patienter som blev behandlet med Daratumumab stoppede behandlingen pga. bivirkninger relateret til lægemidlet.

Behandlingsændringer

Dosisjusteringer var ikke tilladt i studiet.

Alle grad 3-4 bivirkninger (%)

Forekomsten af grad 3-4 blandt alle bivirkninger som er rapporteret for mere end 25 % af patienterne (af enhver grad) fremgår af tabel nedenfor.

Grade ≥3 :antal patienter (%)	DARA
Anæmi	25 (24)
Trombocytopeni	20 (19)
Neutropeni	13 (12)
Fatigue	3(3)
Rygsmerter	3 (3)
Hoste	0
Kvalme	0

HRQoL

Der er ikke rapporteret HRQoL data i Daratumumab studiet.

Neuropati ≥ grad 2

Der er ikke rapporteret data for neuropati i Daratumumab studiet.

Pomalidomid+Dexamethason (Low) vs. Dexamethason (High)

Behandlingsophør

4 % af patienterne i Pomalidomid+Dexamethason (Low) gruppen og 6 % i Dexamethason (High) gruppen ophørte behandlingen pga. bivirkninger relateret til behandlingen. Fagudvalget anser en forskel på 10 % for værende klinisk relevant. Denne forskel er ikke opnået.

Behandlingsændringer

Dosisreduktion blev foretager hos 27 % af patienterne i Pomalidomid+Dexamethason (Low) gruppen og 32 % i Dexamethason (High) gruppen. Fagudvalget finder ikke nogen klinisk relevant forskel.

Alle grad 3-4 bivirkninger (%)

Forekomsten af grad 3-4 blandt alle bivirkninger som er rapporteret for mere end 10 % af patienterne (af enhver grad) fremgår af tabel nedenfor.

Grade ≥ 3 :antal patienter (%)	POM+LoDEX	HiDEX
Neutropeni	143 (48)	24 (16)
Infektion	102 (34)	49 (33)
Anæmi	99 (33)	55 (37)
Trombocytopeni	67 (22)	39 (16)
Pneumoni	42 (14)	15 (10)
Febril neutropeni	28 (10)	0 (0)
Leukopeni	26 (9)	5 (3)
Knoglesmerter	21 (7)	7 (5)
Fatigue	16 (5)	9 (6)
Rygsmerter	15 (5)	6 (3)
Dyspnø	15 (5)	7 (5)
Hyperkalkæmi	13 (4)	8 (5)
Asteni	11 (3)	9 (6)
Pyrexia	9 (3)	7 (4)
Forstoppelse	7 (2)	0 (0)
Øvre luftvejsinfektion	5 (2)	2 (1)
Perifert ødem	4 (1)	3 (2)
Svimmelhed	4 (1)	2 (1)
Diarré	3 (1)	2 (1)
Søvnbesvær	3 (1)	5 (3)
Bronkitis	3 (1)	0 (0)
Epistaxi	3 (1)	3 (2)
Muskelsvaghed	3 (1)	5 (3)
Hoste	2 (1)	1 (0)
Kvalme	2 (1)	2 (1)
Nedsat appetit	2 (1)	2 (1)
Muskelpasmer	1 (0)	1 (0)

I Pomalidomid+Dexamethason (Low) gruppen var der flere tilfælde med \geq grad 3 neutropeni og \geq grad 3 febril neutropeni. Fagudvalget vurderer at det er en klinisk relevant forskel mellem de to grupper.

HRQoL

Data forefindes ikke i hovedartiklen men forventes publiceret i fremtiden.

Neuropati \geq grad 2

Neuropati er kun rapporteret som en procentdel for alle grader af perifer neuropati, eller som en procentdel for andelen af perifer neuropati af grad 3 eller derover.

15 % af patienterne i Pomalidomid+Dexamethason (Low) gruppen og 11 % i Dexamethason (High) gruppen havde perifer neuropati af enhver grad. Hhv. 4 (1 %) og 2 (1 %) af patienterne udviklede perifer neuropati grad 3 eller derover. Fagudvalget finder ikke nogen klinisk relevant forskel.

Vigtige effektmål (TTNT, ORR)

TTNT

Daratumumab (fase II)

TTNT ikke rapporteret

Pomalidomid+Dexamethason (Low) vs. Dexamethason (High)

TTNT ikke rapporteret

ORR

Daratumumab (fase II)

ORR for behandling med Daratumumab var 29,2 %

Pomalidomid+Dexamethason (Low) vs. Dexamethason (High)

ORR for behandling med Pomalidomid+Dexamethason (Low) var 31 %, sammenlignet med 10 % for Dexamethason (High) (OR: 4,22 (95 % CI: 2,35-7,58), p<0,0001). Denne forskel vurderes at være klinisk relevant.

Tabel over ORR for SIRIUS (Daratumumab) og MM-003 (Pomalidomid)

Studie	Arme	N	ORR	
			Rate	p-værdi
SIRIUS	Dara	106	29,2 % (20,8-38,9)	
MM-003	Pom+LdDex	302	31 %	OR: 4,22 (2,35-7,58)
	HdDex	153	10 %	P<0,0001

Konklusion på PICO spørgsmål 2

Kritiske effektmål

OS: Der er klinisk relevante forskelle på Pomalidomid+Dexamethason (Low) i sammenligning med komparator for samlet overlevelse (OS). Data for samlet overlevelse for Daratumumab foreligger kun som en interim analyse, og der konkluderes derfor ikke herpå.

PFS: For progressionsfri overlevelse ses sammenlignelige data for PFS for Pomalidomid+Dexamethason (Low) (3,8 måneder) og for Daratumumab (3,7 måneder). Fagudvalget anser dette for værende klinisk relevant for begge lægemidler.

Toxicitet vurderet som et komposit endepunkt.

Fagudvalget noterer, at der forekommer en højere grad af neutropeni i Pomalidomid+Dexamethason (Low) armen versus komparator. Herudover er der ikke øvrig toxicitet, hverken for Pomalidomid+Dexamethason (Low) eller for Daratumumab, som fagudvalget mener bør indgå i den samlede vurdering.

Vigtige effektmål

TTNT: Data for TTNT er ikke inkluderet i studierne og der kan derfor ikke konkluderes herpå.

ORR: For samlet respons rate er der signifikante og klinisk relevante forskelle på over 10 % til fordel for både Pomalidomid+Dexamethason (Low) versus komparator og for Daratumumab.

Samlet konklusion

Fagudvalget vurderer, at både Pomalidomid+Dexamethason (Low) og Daratumumab, der er lægemidler som er godkendt til den samme patientpopulation, har klinisk relevante overlevelsesrater. Fagudvalget noterer sig at, der er en højere grad af neutropeni i Pomalidomid+Dexamethason (Low) armen versus komparator. Herudover noterer fagudvalget sig, at kvaliteten af evidensen jf. GRADE metoden (se side 20) overordnet set er højere for Pomalidomid+Dexamethason (Low) end for Daratumumab. Samlet vurderer fagudvalget, at Pomalidomid+Dexamethason (Low) og Daratumumab begge kan anbefales, og kan sidestilles.

Risiko for bias i inkluderede studier

De fem inkludererede studier vurderes at have følgene risiko for bias jvf. kriterier fra Cochrane. Risiko for bias vurderingen anvendes til den efterfølgende GRADE vurdering.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias) (patient-reported outcomes)	Blinding of outcome assessment (detection bias) (Mortality)	Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
ASPIRE	Lav risiko	Lav risiko	Lav risiko	Høj risiko	Lav risiko	Lav risiko	Lav risiko
ENDEAVOR	Lav risiko	Lav risiko	Lav risiko	Høj risiko	Lav risiko	Lav risiko	Lav risiko
ELOQUENT	Lav risiko	Lav risiko	Lav risiko	Høj risiko	Lav risiko	Lav risiko	Lav risiko
MM-003	Lav risiko	Lav risiko	Lav risiko	Høj risiko	Lav risiko	Lav risiko	Lav risiko
SIRIUS	SIRIUS er et fase II studie, og har ikke en komparator arm. Studiet er derfor at betragte som observationel data og vil derfor starte på et lavt evidensniveau jvf. GRADE metoden.						

GRADE-vurdering af inkluderede studier

CFZ+LEN+DEX compared to LEN+DEX for Myelomatose						
Quality assessment						
Nº of participants (studies) Follow-up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence
Progression free survival						
792 (1 RCT)	not serious	not serious	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Overall response rate						
0 (1 RCT)	not serious	not serious	not serious	not serious ¹	none	⊕⊕⊕⊕ HIGH
1. Ingen overlap i CI mellem de to grupper. OR ikke rapporteret.						

CAR+DEX compared to BOR+DEX for Myelomatose						
Quality assessment						
Nº of participants (studies) Follow-up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence
Progression free survival						
0 (1 RCT)	not serious ¹	not serious	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Overall response rate						
0 (1 RCT)	not serious ²	not serious	not serious	not serious ³	none	⊕⊕⊕⊕ HIGH
1. Patienter og personale var ublindet, men dette vurderes ikke at have betydning for PFS. 2. Patienter og personale var ublindet, men dette vurderes ikke at have betydning for OR. 3. Ingen overlap i CI mellem de to grupper.						

ELO+LEN+DEX compared to LEN+DEX for Myelomatose						
Quality assessment						
Nº of participants (studies) Follow-up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence

ELO+LEN+DEX compared to LEN+DEX for Myelomatose

Quality assessment

Progression free survival

0 (1 RCT)	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none	⊕⊕⊕○ MODERATE
--------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	------------------

Overall response rate

0 (1 RCT)	not serious	not serious	not serious	not serious	none	⊕⊕⊕⊕ HIGH
--------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	--------------

1. Overlap mellem 95 % CI

DARA compared to nothing for Myelomatose

Quality assessment

Nº of participants (studies) Follow-up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence
---	--------------	---------------	--------------	-------------	------------------	-----------------------------

Progression free survival

0 (1 observational study)	not serious	not serious	not serious	not serious	none	⊕⊕○○ LOW
------------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-------------

Overall response rate

0 (1 observational study)	not serious	not serious	not serious	not serious	none	⊕⊕○○ LOW
------------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-------------

POM+LoDEX compared to HiDEX for Myelomatose

Quality assessment

Nº of participants (studies) Follow-up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence
---	--------------	---------------	--------------	-------------	------------------	-----------------------------

Progression free survival

0 (1 RCT)	not serious	not serious	serious ¹	not serious	none	⊕⊕⊕○ MODERATE
--------------	-------------	-------------	----------------------	-------------	------	------------------

Overall response rate

POM+LoDEX compared to HiDEX for Myelomatose						
Quality assessment						
0 (1 RCT)	not serious	not serious	serious ¹	not serious	none	 MODERATE
1. Inferior komparator						

Referencer

1. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* United States; 2015 Jan;372(2):142–52.
2. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, 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 Oncol.* England; 2013 Oct;14(11):1055–66.
3. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet (London, England).* England; 2016 Apr;387(10027):1551–60.
4. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* United States; 2015 Aug;373(7):621–31.
5. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hajek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* England; 2016 Jan;17(1):27–38.
6. Weisel K, Dimopoulos M, Song KW, Moreau P, Palumbo A, Belch A, et al. Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* United States; 2015 Sep;15(9):519–30.
7. Dimopoulos MA, Weisel KC, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, et al. Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone. *Haematologica.* Italy; 2015 Oct;100(10):1327–33.
8. San Miguel JF, Weisel KC, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, et al. Impact of prior treatment and depth of response on survival in MM-003, a randomized phase 3 study comparing pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica.* Italy; 2015 Oct;100(10):1334–9.
9. Morgan G, Palumbo A, Dhanasiri S, Lee D, Weisel K, Facon T, et al. Overall survival of relapsed and refractory multiple myeloma patients after adjusting for crossover in the MM-003 trial for pomalidomide plus low-dose dexamethasone. *Br J Haematol.* England; 2015 Mar;168(6):820–3.
10. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003967/human_med_001968.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
11. Dimopoulos MA. No. In: Oral presentation at the 57th Annual Meeting and Exposition of the American Society of Hematology (ASH), Orlando, FL.
12. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A et al. Protocol for: Elotuzumab Ther relapsed or Refract Mult 101056/NEJMoa1505654, myeloma N Engl J Med 2015;373621-31 DOI.



DANSK MYELOMATOSE FORENING

Til RADS fagudvalg for myelomatose.

Dato: 15/9 2016

Dansk Myelomatose Foreningen har ved forespørgsel i vores netværk rundt i landet fået følgende kommentarer til:

- **Har vi indtryk af hvilke bivirkninger af den medicinske behandling der har betydning for en myelomatosepatient?**

Hertil var svarene:

Knoglesmerter

Usynlige blodårer

Krible krable på kraniet

Hjerte, forkammer flimrer

Dyspnø

Irritation omkring CVK

Sovende fingre og fødder

Træthed

Kramper i ben og hænder endog smertefuld af og til

Hævede fødder

Føleforstyrrelser

Søvnproblemer

Speed (dexa)

Infektioner

Obstipation/ diarre

Tinnitus

Hukommelsesbesvær

Endvidere er det ofte en stor belastning at skulle på sygehuset flere gange om ugen til behandlinger – det påvirker fysisk og psykisk samt socialt således at livskvaliteten rammes hårdt.



DANSK MYELOMATOSE FORENING

- **Kan bivirkninger accepteres og i hvilken grad, når der er effekt af den medicinske behandling?**

Hertil var nogle af svarene:

Det er forskelligt fra patient til patient men generelt kan de fleste tåle voldsomme bivirkninger hvis medicinen virker.

Kun patienten selv kan udtrykke i hvor høj grad bivirkninger "skal kunne tåles" og er tålelige. En dialog med behandleren synliggører effekten af behandlingen målt op mod at tåle den og bivirkningerne.

Helt generelt må der skelnes mellem forbigående bivirkninger af behandlingen og permanente skader,

Forbigående bivirkninger i behandlingsperioden har generelt en høj tolerancetærskel, mens de permanenter er sværere at forholde sig til. Vigtigt for os som patienter er, at få justeret behandling så hurtig som muligt, så permanente skader ikke opstår.

Det kan være svært at vide hvad det er der giver bivirkninger, da vi jo ofte får flere medicinske stoffer samtidig.

Vi vil som repræsentant for patienterne altid kæmpe for at alle patienter altid har mulighed for at få den bedst mulige behandling, der virker og med de færreste bivirkninger således at livskvaliteten rammes så lidt som muligt.

Med venlig hilsen

Dansk Myelomatose Forening

Bibi Moe og Anne-Grethe Winther

www.myelomatose.dk

facebook: Dansk Myelomatose Forening

