

Baggrundsnotat for behandling af patienter med myelomatose

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

Målgruppe	Hæmatologiske afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker	
Udarbejdet af	Fagudvalget for medicinsk behandling af myelomatose under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af Rådet	27. januar 2016	Udgave: 1.1 Dokument nr.: 208200 Dato: Februar 2016

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

1 Formål

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

- Nydiagnosticerede patienter med myelomatose, som ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (P₁)
- Patienter med progression af myelomatose, hvor primær behandling ikke kan gentages (P₂)
- Patienter med myelomatose i progression, som tidligere er behandlet med alkylende kemoterapi, og som er refraktær, eller relaps og refraktær overfor Thalidomid, Lenalidomid og Bortezomib (P₃)

Endvidere omtales kort behandling af nydiagnosticerede patienter med myelomatose, som er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. (P₀). Forkortelser er beskrevet under punkt 16.

2. Indledning

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

3 Baggrund

3.1 Introduktion

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

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

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

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

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

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

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

3.2 Patientgrundlag

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

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

4 Lægemidler

Baggrundsnotatet omfatter behandling med følgende lægemidler:

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

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

5 Metode

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

5.1 Litteratursøgning og –udvælgelse

Ud fra GRADE metoden og på baggrund af PICO opstillede søgeord blev der foretaget litteratursøgning medio november 2013. Der er søgt i PubMed/MEDLINE og Cochrane Library. Der er brugt 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. Det gav i alt 71 relevante studier, størstedelen fase II og III randomiserede kontrollerede undersøgelser. 42 af disse blev vurderet som værende relevante til at indgå i den endelige vurdering. Litteratursøgning opdateret november 2015 med fokus på lenalidomid som primær behandling.

5.2 Patienter, interventioner, komparatorer 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 betydelig 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 komparatorer

For patientgruppe P₁ vurderes følgende interventioner*:

I₁: Melphalan-Prednisolon-Bortezomib (MPV)

I₂: Melphalan-Prednisolon-Thalidomid (MPT)

I₃: Melphalan-Prednisolon (MP)

I₉: Lenalidomid-Dexamethason (Ld)

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:

I₄: Thalidomid + Dexamethason

I₅: Bortezomib + Dexamethason

I₆: Lenalidomid + Dexamethason

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

For patientgruppe P₃ vurderes følgende intervention:

I₇: Dexamethason

I₈: Pomalidomid-Dexamethason

Komparator er for hver behandling det øvrige.

Kritiske effektmål (outcome)

O₁: Tid til progression (TTP)

O₂: Progressionsfri overlevelse (PFS)

O₃: Overlevelse (OS)

O₄: Toksicitet

6 Lægemiddelvurdering

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

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

6.1.1 Effekt og bivirkninger

Melphalan-Prednisolon-Thalidomid (MPT) (I₂)

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

anføres, at de anvendte doser af Thalidomid (200 - 400 mg daglig) i disse studier var højere end vanlig praksis i Danmark i dag (som er 50 - 100 mg), og at der ikke som standard blev givet trombose profylakse i det nordiske studie.

Metaanalyse af alle MPT (I₂) vs. MP (I₃) studier har vist forlænget OS ved behandling med MPT (10).

Tillæg af Thalidomid til MP behandling er forbundet med øget risiko for væsentlige bivirkninger og toksicitet. Ved en metaanalyse af de 6 fase 3 MPT (I₂) vs. MP (I₃) studier fandtes en forekomst af nonhæmatologiske grad 3-4 bivirkninger hos 40 % af patienter i MPT behandling overfor 18 % ved MP behandling (11). Mindst 75 % af grad 3 og 4 bivirkninger observeredes 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 MPT behandlede overfor alene 3 % ved MP behandling (11). Den karakteristiske Thalidomid associerede polyneuropati indtræder langsomt og snigende og vil ofte være irreversibel. Der skal være særlig opmærksomhed på at ophøre behandling med Thalidomid ved tegn på neuropati gener, som forværres under behandlingen eller som er $\geq$ grad 2.

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

Melphalan-Prednisolon-Bortezomib (MPV) (I₁)

Et stort randomiseret studie (VISTA-studiet) har vist forbedret TTP og OS hos ældre patienter ved tillæg af Bortezomib til induktionsbehandling med MP (MPV) sammenlignet med MP alene (13). Resultaterne af VISTA studiet er resumeret i bilag 3. Overlevelsesgevinsten var stadig signifikant efter 60 måneders follow-up (14). I VISTA studiet var en tredjedel af patienterne ≥ 75 år, og der var ingen forskel i respons, TTP og OS for patienter behandlet med MPV med en alder under eller over 75 år. Behandling med MPV synes at afbøde den negative prognostiske betydning af visse adverse cytogenetiske fund, specielt translokation (4;14) og deletion 13q (14). Det samme er observeret for andre Bortezomibholdige regimer (15). MPV 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 MPV 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 MPV regime har vist sammenlignelig respons, PFS og OS med det oprindelige MPV regime med 2 ugentlige administrationer af Bortezomib (18,19). I det ene studie ændredes regimet ved et amendment i forløbet af studiet fra et regime med Bortezomib x 2 ugentlig til x 1 ugentlig, og patienterne med Bortezomib x 1 ugentlig havde samme respons og PFS (20). Dette skyldes formentlig, at den kumulative

indgivne dosis af Bortezomib var den samme pga. færre dosisreduktioner og færre ophør af Bortezomib som følge af neuropati gener (20). Behandlingsregime med ugentlig indgift af Bortezomib kan derfor generelt anbefales anvendt.

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

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

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

Lenalidomid-Dexamethason (Ld) (I₉)

Behandling med Lenalidomid-Dexamethason (Ld) er sammenlignet med MPT i et randomiseret studie, kaldet FIRST-studiet, der inkluderede 1623 patienter (25). Studiet sammenlignede 3 behandlingsarme. Standardarmen bestod af 12 cykli MPT. De 2 eksperimentelle behandlingsarme bestod af hhv. en arm med fikseret 18 cykli Ld og en arm med fortsat (continued) Ld behandling indtil progressiv sygdom.

Primær end-point var progressionsfri overlevelse (PFS), som var signifikant længere ved Ld (continued) end de to andre grupper (MPT og Ld (18 cykli)). PFS var 25,5 måneder, 20,7 måneder og 21,2 måneder for henholdsvis LD (continued), LD (18 cykli) og MPT. Der var ingen forskel i PFS mellem MPT og Ld (18 cykli).

Fire års overall survival (OS) var signifikant længere for Ld (continued) end MPT, men der var ingen signifikant forskel i OS mellem Ld (continued) og Ld (18 cykli). Fire års OS var henholdsvis 59%, 56% og 51% for LD (continued), Ld (18 cykli) og MPT.

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

I et andet studie har behandling med MP og Lenalidomid (MPR) har sammenlignet med MP vist forbedret responsrate, men ikke forbedret PFS (23). Hvis MPR efterfølges af Lenalidomid vedligeholdelse observeredes derimod en markant forlænget PFS i forhold til MP eller MPR induktionsbehandling uden vedligeholdelse (31 måneder. vs. 13 måneder 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 (MPV) (I₁) versus Melphalan-Prednisolon-Thalidomid (MPT) (I₂) versus Lenalidomid-Dexamethason (Ld) (I₉)

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

Komplet remission observeredes hos 21% behandlede med MPV vs. 13 % ved MPT. Denne forskel var signifikant. Desuden observeredes med en median follow-up på 34 måneder en signifikant forlænget PFS (32,5 måneder. vs. 22,9 måneder) og signifikant forlænget OS (79,7 måneder. vs. 45,1 måneder.) ved behandling med MPV. Gevinsten ved MPV var den samme i subgrupper bestemt efter køn, International Staging System (ISS), nyrefunktion og performance status. For patienter over 75 år var forskellen dog ikke signifikant, men tendensen var den samme.

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

Andre regimer

Cyclophosphamid-Thalidomid-Dexamethason (CTDa)

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

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

Bendamustin-Prednisolon

Et mindre randomiseret studie har vist, at Bendamustin-Prednisolon (Benda-P) medførte højere rate af komplet respons (CR) end MP (32 % vs. 13 %) og signifikant forlænget tid til treatment failure (TTF) (14 vs. 10 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 CR indikerer, at bendamustin er et aktiv cytosta-tikum ved myelomatose. Bendamustin er ikke neurotoksik og Benda-P kan derfor specielt overvejes hvor præeksisterende neuropati hos patienten gør

behandling med Thalidomid (MPT) eller Bortezomib (MPV) uegnet. Bendamustin kan alene gives intravenøst, hvilket gør regimet mere belastende end konventionel MP, og der er ikke evidens for, at Benda-P forlænger den samlede overlevelse frem for MP.

Vedligeholdelsesbehandling

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

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

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

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

Vedligeholdelsesbehandling med Prednisolon 50 mg hver anden dag har i et studie vist forlænget PFS (14 måneder. versus 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 observeres forekomst af >3 grad bivirkninger hos 25 %, herunder de forventelige gener med myalgier, muskelsvaghed, ødemer, cushingoid udseende og psykiske gener. På grund af bivirkningsprofilen vurderes Prednisolon i den testede dosis mindre egnet som vedligeholdelsesbehandling.

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

6.1.2 Værdier og præferencer

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

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

6.1.3 Compliance/convenience

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

6.1.4 Patientsikkerhed

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

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

Vedrørende yderligere information om bivirkninger henvises til bilag 5.

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

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

6.1.5 Konklusion vedr. lægemidlerne

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

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

Der mangler prospektive randomiserede studier som sammenligner MPV og Ld.

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

- MPV er 1. valg til primær behandling.
- Ld (continued) 2. valg til primær behandling.
- MP er 3. valg til primær behandling.
- Det anbefales, at valg af behandling og behandlingsdoser sker ud fra hensynstagen til risikofaktorer knyttet til myelomatose sygdommen (nyrepåvirkning, forekomst af adverse cytogenetiske forandringer), patientens 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 foreslået 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 neutropeni $< 1.0 \times 10^9/L$ eller trombocytopeni $< 75 \times 10^9/L$, idet Cyclophosphamid giver korterevarende myelosuppression.
- Bendamustin-Prednisolon kan vælges til patienter med præterapeutisk neuropati, som gør behandling med Bortezomib og Thalidomid uegnet, og hvor behandling med Melphalan vurderes uegnet.
- Værdien af vedligeholdelsesbehandling med Thalidomid, Bortezomib eller Lenalidomid er ikke endelig klarlagt og kan generelt ikke anbefales.

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

6.2.1 Effekt og bivirkninger

Thalidomid + dexamethason (I₄)

Thalidomid har været anvendt til behandling af relaps og/eller refraktær myelomatose siden slutningen af 90'erne. Glasmacher et al har lavet en metaanalyse af 42 fase 2 studier med 1.629 patienter behandlet med monoterapi thalidomid (32). Metaanalysen fandt en respons rate ($\geq$ partiel respons) på knap 30 %, 1-års event-free overlevelse (EFS) på 35 %, median EFS på 12 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 ($\geq$ partiel respons) for patienter behandlet med 400 mg Thalidomid, men ingen forskel i PFS og OS. Hyppigheden af toksicitet i form af forstoppelse, somnolens og perifer neuropati var højere i gruppen af patienter behandlet med 400 mg Thalidomid. Der blev ikke rutinemæssigt anvendt trombose profylakse, hyppigheden af venøs tromboemboli var 6 % og 7 % i 100 mg og 400 mg gruppen. Reduktion af thalidomid dosis på grund af toksicitet var hyppigere i 400 mg gruppen end i 100 mg gruppen, henholdsvis 65 % vs. 14 %. I behandlingsuge 48 fik 62 % af patienterne i 100 mg gruppen fortsat den initiale dosis thalidomid, mens det kun var 27 % i 400 mg gruppen. Der var ikke forskel i antallet af patienter i de to grupper, som ophørte med behandlingen på grund af toksicitet. Konklusion var, at højere doser af thalidomid er behæftet med øget toksicitet uden øget effektivitet.

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

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

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

En subgruppeanalyse viste, at Thalidomid var bedre end Dexamethason hos patienter yngre end 65 år, patienter behandlet med 2 til 3 tidligere behandlingsregimer, patienter med ISS 1 og 2, patienter med lavt beta-2-mikroglobulin niveau og patienter med favorable cytogenetik (ikke kromosom 17 deletion eller translokation(4;14)). OPTIMUM studiet viste, at høje Thalidomid doser medfører øget toksicitet uden sikker øget effektivitet. Thalidomid var mere effektivt end Dexamethason til specifikke subgrupper.

Et nordisk studie af Hjorth et al har sammenlignet Thalidomid-Dexamethason (TD) med Bortezomib-Dexamethason (VD) i en gruppe af myelomatosepatienter med progression og Melphalan refraktær sygdom (35). Det var estimeret, at 300 patienter skulle indgå i studiet, men på grund af dårlig rekruttering lukkede studiet efter inklusion af 131 patienter, se bilag 7. Der var ingen forskel i responsrate ($\geq$ partiel respons), PFS og OS. Men tid til respons var kortere for patienter behandlet med VD. Sensorisk og motorisk neurotoksicitet var hyppigere hos patienter behandlet med VD (grad 1-4, 46 % vs. 94 %), men der var ingen betydende forskel i livskvalitetsundersøgelsen af de to grupper.

Et randomiseret fase 3 studie af Garderet et al har sammenlignet Thalidomid-Dexamethason (TD) med Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason (VTD) som relaps behandling til patienter primært behandlet med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (36). Der deltog 269 patienter i studiet, se bilag 7. Patienter behandlet med VTD havde bedre responsrate, længere TTP, længere PFS, men der var ingen forskel i 24 måneders overlevelse. Toksicitet som perifer neuropati og trombocytopeni var hyppigere i VTD gruppen, mens der ikke var forskel på hyppigheden af f. eks. forstoppelse, tromboemboli og træthed. Henholdsvis 9 % og 28 % af patienter i TD og VTD gruppen ophørte med behandlingen på grund af toksicitet.

Bortezomib + dexamethason (I₅)

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

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

Livskvalitetsdata for patienter i APEX studiet var betydelig bedre for de patienter der blev behandlet med Bortezomib (39). Tidligere 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 blevet analyseret med henblik på betydningen af nyreinsufficiens og effekt af Bortezomib (42). Respons rate ($\geq$ PR), tid til respons, TTP og OS for patienter behandlet med Bortezomib var uafhængig af nyreinsufficiens. Der var heller ikke betydende forskel i toksicitet.

Et studie af Orlowski et al har sammenlignet Bortezomib (V) med Bortezomib og Pegyleret Liposomal Doxorubicin (V-PLD) til patienter med relaps og/eller refraktær myelomatose behandlet med mindst et behandlingsregime (43). 646 patienter blev inkluderet i studiet, se bilag 7. Der var ingen forskel i respons rate ($\geq$ partiel respons). Der var en længere TTP, PFS og OS for patienter behandlet med V-PLD. Grad 3 og 4 toksicitet var højere i V-PLD gruppen – primært knoglemarvssuppression og mave- tarmsymptomer. Ligeledes var hyppigheden af stomatit og hand-foot syndrom højere i V-PLD gruppen.

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

Lenalidomid + dexamethason(I₆)

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

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

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

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

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

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

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

Direkte sammenligninger

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

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

Indirekte sammenligninger

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

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

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

6.2.2 Værdier og præferencer

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

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

6.2.3 Compliance/convenience

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

Thalidomid og Lenalidomid er peroral behandling, mens Bortezomib administreres intravenøst eller subkutant. Thalidomid og Lenalidomid gives som en ambulant behandling enten kontinuerligt for Thalidomid eller i cykli af 21 dage hver 4. uge for Lenalidomid. Dette betyder, at den enkelte patient skal møde til ambulant kontrol hver 4. uge. Derimod gives Bortezomib som intravenøst eller subkutan injektion dag 1, 4, 8 og 11 hver 3. uge, hvilket medfører hyppigere ambulante besøg, 2 gange om ugen i 2 uger og herefter 1 uges pause. Tillæg af Dexamethason eller traditionel kemoterapi vil sjældent medføre yderligere ambulante besøg.

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

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

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

6.2.4 Patientsikkerhed

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

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

Vedrørende yderligere information om bivirkninger henvises til bilag 5.

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

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

6.2.5 Konklusion vedr. lægemidlerne

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

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

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

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

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

6.3.1 Effekt og bivirkninger

I et studie af Leleu et al blev 84 patienter med progression af myelomatose og refraktære overfor Lenalidomid og Bortezomib behandlet med Pomalidomid 4 mg i 21 af 28 dage eller Pomalidomid 4 mg i 28 af 28 dage. Begge patientgrupper fik Dexamethason 40 mg x 1 ugentligt og blev behandlet frem til sygdoms-

progression 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 ens 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 behandlende læges bedste valg, 70 % fik trombocyt aggregationshæmmer, 40,5 % LMWH og 14 % vitamin K antagonist. 4 % af patienterne i behandling med acetylsalicylsyre udviklede en DVT.

I et fase 3 studie deltog 455 myelomatosepatienter med sygdomsprogression og refraktær eller relaps og refraktær sygdom og tidligere behandlet med mindst to cykli med Lenalidomid og Bortezomib, eller intolerance overfor Bortezomib.

Patienterne blev randomiseret 2:1 til Pomalidomid 4 mg dag 1-21 + Dexamethason 40 mg dag 1, 8, 15 og 22 (PD) eller Dexamethason monoterapi 40 mg dag 1-4, dag 9-12 og dag 17-20 (D) (51). Behandling blev gentaget hver 28. dag frem til sygdomsprogression eller toksicitet. Ved sygdomsprogression eller efter primære endemål (PFS) var nået, fortsatte 50 % af patienterne behandlet med Dexamethason monoterapi med Pomalidomid monoterapi eller i kombination med Dexamethason.

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

Patienter behandlet med PD havde en højere respons rate ($\geq$ partiel respons, 10% vs. 31%, Odds ratio 4,22, $p < 0.0001$) og varigheden af respons (DOR) for de patienter, der opnåede mindst et partielt respons var henholdsvis 7,0 måneder. vs. 6,1 måneder for PD og D. Patienter behandlet med PD 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 PD var knoglemarvsinsufficiens i form af neutro- og trombocytopeni. Kun få patienter udgik af studiet på grund af bivirkninger, 26 ud af 242 behandlet med PD og 16 ud af 142 behandlet med Dexamethason monoterapi.

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

6.3.2 Værdier og præferencer

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

6.3.3 Compliance/convenience

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

6.3.4 Patientsikkerhed

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

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

Vedrørende yderligere information om bivirkninger henvises til bilag 5. Anbefalinger vedrørende trombose profylaktisk behandling ved anvendelse af Pomalidomid findes i bilag 6.

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

6.3.5 Konklusion vedr. lægemidlet

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

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

7 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

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

Behandlingskaskader

De enkelte populationer (P_{0-3}) er beskrevet i punkt 5.2 og punkt 12.

7.1	P_0	Efterlevelsesmål
VCD	Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason	100 %

7.2	P_1	Efterlevelsesmål
1. valg: MPV	Melphalan + Prednisolon + Bortezomib	> 70 %
2. valg: Ld (contin ued)	Lenalidomid + Dexamethason	> 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 Cyclophosphamid + Prednisolon	< 10 %

7.3		
P₂		
Bemærkninger og efterlevelsesmål		
Som udgangspunkt vil alle patienter skulle gennem behandling med regimer indeholdende hvert af de 3 lægemidler (Thalidomid, Bortezomib og Lenalidomid), når der er tegn på progression og primær behandling ikke længere er en mulighed. Lægemidler anvendt under tidligere behandling, som patienten er blevet refraktær overfor, skal undgås. I vurdering af lægemiddeløkonomien indgår alene lægemiddelprisen for henholdsvis Thalidomid, Bortezomib og Lenalidomid. 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}: TD, VD eller RD	Til patienter som tåler (se pkt. 6.2.5) og ikke er refraktære over for behandling med Thalidomid, Bortezomib og Lenalidomid. Thalidomid +Dexamethason (TD), Bortezomib + Dexamethason (VD) og Lenalidomid + Dexamethason (RD) er ligeværdige.	30 %
P_{2B}: TD, VD eller RD	Til patienter som har været i behandling med 1 eller 2 af lægemidlerne Thalidomid, Bortezomib eller Lenalidomid og oplevet progression under denne behandling. Behandling med lægemidler (Thalidomid, Bortezomib eller Lenalidomid), hvor på patienten har oplevet progression, må ikke gentages. Patientens individuelle situation tages i betragtning i forhold til behandlingen, herunder: • Toksicitet (bl.a. neurologiske bivirkninger) • Bivirkninger • Formulering af lægemidlet • Komorbiditet Thalidomid+Dexamethason (TD), Bortezomib+Dexamethason (VD) eller Lenalidomid+Dexamethason (RD) vælges individuelt ud fra de angivne bedømmelsespunkter. Såfremt 2 af de angivne lægemidler (Thalidomid, Bortezomib eller Lenalidomid) er lige anvendelige indgår lægemiddeløkonomien som udslagsgivende.	70 %

7.4	P₃	Efterlevelsesmål
Pomalidomid	Til patienter med myelomatose i progression, som tidligere er behandlet med alkylerende kemoterapi, og som er refraktær, eller relaps og refraktær overfor Thalidomid, Lenalidomid og Bortezomib.	100 %

Doseringsskemaer

De enkelte populationer (P₀₋₃) er beskrevet i punkt 5.2 og punkt 12.

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

7.6	P₁, regime (Gennemsnitlig dosering af hvert aktivt indholdsstof i én cyklus. Gennemsnitlig legemsoverflade er 1,89 m ² (53))
1. valg: MPV	Regimets længde: 35 dage Tbl. Melphalan 9 mg/m ² dag 1-4 (dosis reduceres med 25 % ved nyrepåvirkning) Tbl. Prednisolon 100 mg dag 1-4 Inj. Bortezomib 1,3 mg/m ² s.c. dag 1,8,15 og 22 Regimet gentages hver 5. uge, i alt 9 cykli. Hos patienter med særlig aktiv, symptomatisk sygdom kan det vælges at give første kur med Bortezomib 2 gange ugentlig (dag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32) i en 6 ugers serie.
2. valg: Ld (continued)	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 cykli er estimeret til 18 cykli.
3. valg: MP	Regimets længde 42 dage Tbl. Melfalan 0,25 mg/kg (dog max 25 mg) dag 1-4 (Ved nyrepåvirkning reduceres dosis med 25 %) Tbl. Prednisolon 100 mg dag 1-4 Gentages hver 6. uge indtil maksimalt respons og opnået plateaufase i 3 måneder. Gennemsnitligt antal cykli er estimeret til 8 cykli.
4. valg:	<10% bliver pga. høj alder eller komorbiditet efter en individuel klinisk vurdering behandlet med Bendamustin+Prednisolon, individuelt tilpasset regime eller Cyclophosphamid+Prednisolon, individuelt tilpasset regime.

7.7	P₂, regime (Gennemsnitlig dosering af hvert aktivt indholdsstof i én cyklus. Gennemsnitlig legemsoverflade er 1,89 m ² (53))
TD	Regimets længde 28 dage. Kapsel Thalidomid 50 mg dagligt stigende til 100 mg dagligt afhængig af bivirkninger / tolerabilitet i 28 dage.

eller	Tbl. dexamethason 40 mg dag 1-4 Gentages hver 4. uge til bedste respons og plateaufase i 3 måneder. Estimeret antal cykli: 10.
VD	Regimets længde 21 dage. Inj. Bortezomib 1,3 mg/m ² s.c. dag 1,4,8 og 11 Tbl. dexamethason 20 mg dag 1,2,4,5,8,9,11 og 12 Gentages hver 3. uge til bedste respons og plateaufase i 3 måneder. Estimeret antal cykli: 8.
eller	
RD	Regimets længde 28 dage. Kapsel Lenalidomid 25 mg dagligt dag 1-21 af 28 dage Tbl. dexamethason 40 mg dag 1-4, 9-12 og 17-20 de første 4 cykli, herefter dag 1-4 Gentages hver 4. uge frem til sygdomsprogression eller intolerable toksicitet. Der kan vælges at give lavdosis Dexamethason i form af Tbl. Dexamethason 40 mg dag 1, 8, 15 og 22 hver 28. dag (52). Estimeret antal cykli: 12.

7.8	P₃, regime
Pomalidomid	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 Gentages hver 4. uge frem til sygdomsprogression eller intolerable toksicitet. Estimeret antal cykli: 6.

Sammenligningsgrundlag

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation:

Når RADS konklusioner vedr. lægemidlerne skal implementeres i lægemiddelrekommandationen, sker det efter følgende principper:

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

7.9 Sammenligningsgrundlag, for lægemidlerne i P₂ for 1 års forbrug for 1 patient. I sammenligningsgrundlaget indgår alene de nedenfor nævnte lægemidler.				
Lægemiddel	Formulering	Pakning	Antal pkn.	Kommentar
Bortezomib	Pulver til injektion 3,5 mg	1 hætteglas	32	1 hætteglas / infusion.
Thalidomid	Kapsel 50 mg	1 blister á 28 stk.	20	
Lenalidomid	Kapsel 25 mg	1 blister á 21 stk.	12	25 mg dosis anses som oftest anvendte dosis.

8 Behandlingskriterier

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

9 Monitorering af effekten

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

10 SkiftekrITERIER

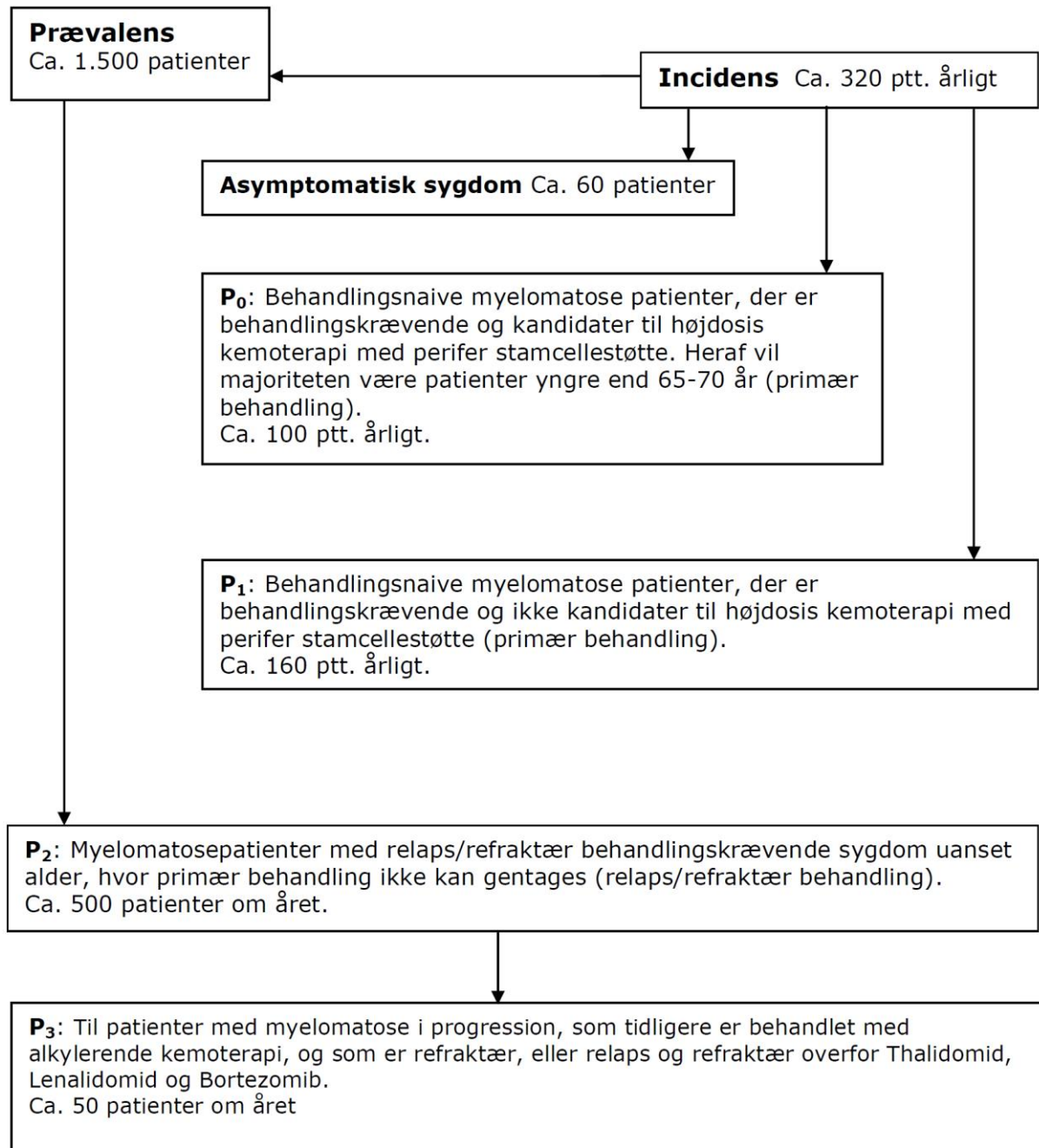
Sygdomsprogression under pågående behandling (refraktær sygdom), ved relaps og refraktær sygdom, defineret ved sygdomsprogression inden for 60 dage efter afsluttet behandling, eller sygdomsprogression mindre end 6 måneder efter sidste behandling.

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

11 Seponeringskriterier/Behandlingsvarighed

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

12 Algoritme



13 Monitorering af lægemiddelforbruget

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

Estimering af patientantal fremgår af algoritmen punkt 12.

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

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

14 Revurderingskriterier

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

Revurdering vil senest forekomme efter 3 år.

15 Bilag

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

Kun Bilag 8A er vedhæftet da de øvrige er uændrede

16 Forkortelser

ASH	American Society of Haematology
Benda-P	Bendamustin-Prednisolon
CR	Complete Responses
CTD	Cyclophosphamid-Thalidomid-Dexamethason
CTDa	Cyclophosphamid-Thalidomid-Dexamethason attenuated
D	Dexamethason
DMSG	Dansk Myelomatose Studie Gruppe (det faglige selskab)
DOR	Duration of response
DVT	Dyb Venøs Trombose
EFS	Event-Free Survival
GRADE	The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, www.gradeworkinggroup.org
ISS	International Staging System
Ld	Lenalidomid-lavdosis dexamethason
Len-Dex	Lenalidomid-Dexamethason
LMWH	lavmolekylært heparin
MP	Melphalan-Prednisolon
MPR	Melphalan-Prednisolon-Lenalidomid
MPT	Melphalan-Prednisolon-Thalidomid
MPV	Melphalan-Prednisolon-Bortezomib
OS	Overall survival / overlevelse
PFS	Progressionsfri Overlevelse

PICO	Population, Intervention, Comparator, Outcome
PLD	Peglyeret Liposomal Doxorubicin
R	Revlimid®, Lenalidomid
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin under Danske Regioner
RCT	Randomiseret Clinical Trial
RD	Lenalidomid-Dexamethason
SPC	Lægemidlets godkendte produktresume
TD	Thalidomid-Dexamethason
TTF	Time to Treatment Failure
TTP	Tid Til Progression
V	Velcade®, Bortezomib
VD	Bortezomib-Dexamethason
VMPT	Bortezomib-Melphalan-Prednisolon-Thalidomid
V-PLD	Bortezomib og Peglyeret Liposomal Doxorubicin
VT	Bortezomib-Thalidomid
VTD	Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason
VTP	Bortezomib-Thalidomid-Prednisolon
WHO	World Health Organisation

17 Referencer

1. Lenhoff, S., Hjorth, M., Holmberg, E., Turesson, I., Westin, J., Nielsen, J.L., Wisloff, F., Brinch, L., Carlson, K., Carlsson, M. *et al.* Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study. Nordic Myeloma Study Group. *Blood*, 2000; 95:7-11.
2. Kumar, S.K., Rajkumar, S.V., Dispenzieri, A., Lacy, M.Q., Hayman, S.R., Buadi, F.K., Zeldenrust, S.R., Dingli, D., Russell, S.J., Lust, J.A. *et al.* 2008. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*, 2008; 111:2516-2520.
3. Facon, T., Mary, J.Y., Hulin, C., *et al.* Melphalan and Prednisone plus Thalidomide versus Melphalan and Prednisone alone or reduced-intensity autologous stem-cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06) a randomised trial. *Lancet*, 2007; 370: 1209-18.
4. Hulin, C., Facon, T., Rodon, P., *et al.* Efficacy of Melphalan and Prednisone plus Thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J. Clin. Oncol.*, 2009; 27: 3664-70.
5. Wijermans, P., Schaafsma, M., Termorshuizen, F., *et al.* Phase III study of the value of Thalidomide added to Melphalan plus Prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: The HOVON 49 Study. *J. Clin. Oncol.*, 2010; 28: 3160-3166.
6. Palumbo, A., Bringhen, S., Caravita, T., *et al.* Oral Melphalan and Prednisone chemotherapy plus Thalidomide compared with Melphalan and Prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet*, 2006; 367: 825-831.
7. Sacchi, S., Marcheselli, R., Lazzaro, A. *et al.* A randomized trial with Melphalan and Prednisone versus Melphalan and Prednisone plus Thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplant. *Leukemia & Lymphoma*, 2011; 52: 1942-1948.
8. Waage, A., Gimsing, P., Fayers, P., *et al.* Melphalan and Prednisone plus Thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*, 2010; 116: 1495-12.

9. Beksac, M., Haznedar, R., Firatli-Tuglular, T., et al. Addition of Thalidomide to oral Melphalan/Prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. *Eur. J. Haematol.*, 2010; 86: 16-22.
10. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood*, 2011; 118: 1239-1247.
11. Palumbo A, Waage A, Hulin C, et al. Safety of Thalidomide in newly diagnosed elderly myeloma patients: a meta-analysis of data from individual patients in six randomized trials. *Haematologica*, 2013; 98: 87-94.
12. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: A report of the European Myeloma Network. *Blood*, 2011; 118: 4519-29.
13. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2008; 359: 906-17.
14. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with Bortezomib-Melphalan-Prednisone versus Melphalan-Prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 2012; 31: 448-455.
15. Bergsagel PL, Mateos MV, Gutierrez NC. Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma. *Blood*, 2013; 121: 884-892.
16. Dimopoulos MD, Roussou M, Gkotsamanidou 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, Brinchen S, Larocca A, et al. Bortezomib, Melphalan, Prednisone (VMP) versus Melphalan, Prednisone, Thalidomide (MPT) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A retrospective case-matched study. *Am. J. Hematol*, 2013 (Epub ahead).
23. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous Lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med.*, 2012; 366: 1759-69.
24. Dimopoulos MA, Delforge M, Hajek R, et al. Lenalidomide, Melphalan, and Prednisone followed by Lenalidomide maintenance improves health-related quality of life in newly diagnosed multiple myeloma patients aged 65 years or older: results of a randomized phase III trial. *Haematologica*, 2013; 98: 784-88.
25. 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. Schaar1 CG, Kluin-Nelemans HC, te Marvelde C, et al. Interferon- α 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. *Eu J Haematol*, 2011, 88: 249-259.
34. Kropff M, Baylon HC, Hillengass J, et al. Thalidomide versus Dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial. *Haematologica* 2011, 97:784-791.
35. Hjorth M, Hjertner Ø, Knudsen LM, et al. Thalidomide and Dexamethasone vs. Bortezomib and Dexamethasone for Melphalan refractory myeloma: a randomized study. *Eu J Haematol*, 2011, 88:485-496.

36. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, et al. Superiority of the Triple Combination of Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone Over the Dual Combination of Thalidomide-Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma Progressing or Relapsing After Autologous Transplantation: The MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial From the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *JCO*, 2012, 30:2475-2482.
37. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster PW, et al. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *NEJM* 2005, 352:2487-2498.
38. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster PW, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*, 2007, 110:3557-3560.
39. Lee SJ, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Bortezomib is associated with better health-related quality of life than high-dose Dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results from the APEX study. *Br J Haematol*, 2008, 143:511-519.
40. Vogl DT, Stadtmauer EA, Richardson PG, et al. Impact of prior therapies on the relative efficacy of Bortezomib compared with Dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2009, 147:531-534.
41. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster PW, et al. Safety and efficacy of Bortezomib in high-risk and elderly patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2007, 137:429-435.
42. San-Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. *Leukemia*, 2008, 22:842-849.
43. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Plus Bortezomib Compared With Bortezomib Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Combination Therapy Improves Time to Progression. *JCO*, 2007, 25:3892-3901.
44. Sonneveld P, Hajek R, Nagler A, et al. Combined Pegylated Liposomal Doxorubicin and Bortezomib Is Highly Effective in Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma Who Received Prior Thalidomide/Lenalidomide Therapy. *Cancer*, 2008, 112:1529-1537.
45. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America. *NEJM*, 2007, 357:2133-2142.
46. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *NEJM*, 2007, 357:2123-2132.
47. Stadtmauer EA, Weber DM, Niesvizky R, et al. Lenalidomide in combination with Dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eu J Haematol*, 2009, 82:426-432.
48. San-Miguel JF, Dimopoulos MA, Stadtmauer EA, et al. Effects of Lenalidomide and Dexamethasone Treatment Duration on Survival in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Treated With Lenalidomide and Dexamethasone. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2011, 11:38-43.
49. Dimopoulos M, Alegre A, Stadtmauer EA, et al. The Efficacy and Safety of Lenalidomide Plus Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Patients With Impaired Renal Function. *Cancer*, 2010, 3807-3814.

50. Leleu X, Attal M, Arnulf B, et al. Pomalidomide plus low-dose Dexamethasone is active and well tolerated in Bortezomib and Lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myélome 2009-02. Blood, 2013, 212:1968-1975.
51. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose Dexamethasone versus high-dose Dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncology, 2013, 14:2055-1066. Lancet Oncol. 2010 Jan;11(1):29-37. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70284-0. Epub 2009 Oct 21.
52. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncology, 2010, 11(1):29-37.
53. "Ugens tal" uge 48, 2007, Statens Institut for Folkesundhed
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 Svirskaft , 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 Ljubica Vukelic Andersen , udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi Mette Kudsk Brink , klinisk farmaceut, udpeget af Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse Carsten Helleberg , overlæge, ad HOC-medlem, 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

GRADE

Klinisk spørgsmål

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

Graduering af evidens						Resultater		
Studier	Bias	Generaliserbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidensniveau	Relativ effekt	Absolut effekt	
							Komparator	Intervention
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	Generaliserbarhed	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)	TTP 10 mdr.	TTP 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.	MPR-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

Nydiagnosticerede myelomatose patienter som ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcelle støtte
– effekt på overlevelse (OS)

Graduering af evidens						Resultater		
Studier	Bias	Generaliser-barhed	Præci-sion	Konsi-stens	Overordnet evidensniveau	Relativ effekt	Absolut effekt	
							Kom-parator	Inter-vention
Melfalan-Prednisolon-Thalidomid vs. Melfalan-Prednisolon								
Facon et al Lancet 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 Lancet 2006	Nogen risiko ^{1,4}	Moderat ^{2,5}	Høj	Delvis	Moderat	0.95 (NS)	Median 47,6 mdr.	Median 45 mdr.
Hulin et al JCO 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 Blood 2010	Lav risiko	Moderat ⁵	Høj	Delvis	Lavt	0.91 (NS)	Median 32 mdr.	Median 29 mdr.
Wijermans et al JCO 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 EJH 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 NEJM 2008, og JCO 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 Blood 2011	Lav risiko	Moderat ²	Høj	Delvis	Lavt	1,08 (NS)	Median 30,6 mdr.	Median 33,2 mdr.

Graduering af evidens						Resultater		
Studier	Bias	Generaliser-barhed	Præci-sion	Konsi-stens	Overordnet evidensniveau	Relativ effekt	Absolut effekt	
							Komparator	Inter-vention
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								
Nydiagnosticerede myelomatose patienter som ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcelle støtte – effekt på toksicitet								
Graduering af evidens						Resultater		
Studier	Bias	Generaliserbarhed	Præcision	Konsistens	Overordnet evidensniveau	Relativ effekt	Absolut effekt	
							Komparator	Intervention
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	Højt ⁶	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	Generaliserbarhed	Præcision	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. Selekeret patientgruppe mht. performance og komorbiditet
3. Selekeret patientgruppe mht. alder
4. Cross-over ved sygdomsprogression/relaps/stabil sygdom (ved stabil sygdom kun i Tyrkisk studie)
5. Europæisk population
6. Dobbelt-blindet
7. Disease free survival