



# Primærbehandling af myelomatose patienter, der er kandidater til højdosis kemoterapi

## Version 1.2

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

11. november 2020 (DMCG)

#### **Administrativ godkendelse**

25. november 2020 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

### **REVISION**

Planlagt: 31. december 2021

### **INDEKSERING**

Myelomatose, højdosis melphalan med stamcellestøtte, induktionsbehandling, vedligeholdelsesbehandling.

# Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
Ændringslog .....	3
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Screening .....	3
Behandling .....	3
Rehabilitering.....	4
2. Introduktion.....	5
3. Grundlag .....	6
Screening .....	6
Behandling .....	6
Rehabilitering.....	12
4. Referencer .....	12
5. Metode.....	17
6. Monitoreringsplan .....	18
7. Bilag.....	19

## Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

[www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer](http://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer)

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: [http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer--skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009\\_dansk.pdf](http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer--skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf)

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.

# Ændringslog

Retningslinjen er kritisk gennemlæst af arbejdsgruppen og anbefalinger og indhold er vurderet gældende. Fra version 1.1 til version 1.2 er der udelukkende foretaget ændringer af versionsnummer og opdateringsdato.

## 1. Anbefalinger (Quick guide)

### Screening

1. **Alle yngre nydiagnosticerede patienter med myelomatose bør vurderes med henblik på behandling med højdosis melphalan med stamcellestøtte (HDT) (A)**

### Behandling

2. **Højdosis melphalan med stamcellestøtte (HDT) bør tilbydes som standardbehandling til yngre patienter med myelomatose (A)**
3. **4 serier VRD (bortezomib, lenalidomid, dexamethason) anbefales som induktionsbehandling før leukaferese og højdosisbehandling med stamcellestøtte. Et alternativt induktionsregime er VCD (bortezomib, cyclophosphamid, dexamethason) (A)**
4. **Cyclophosphamid 2 g/m<sup>2</sup> skal gives som priming før leukaferese, og melphalan konditionering er 200 mg/m<sup>2</sup>(A). Ved påvirket nyrefunktion (kreatinin clearance < 30 ml/min) reduceres dosis af melfalan til 140 mg/m<sup>2</sup> (B)**
5. **Dobbelt-HDT kan overvejes til patienter med højrisiko sygdom og patienter, der ikke opnår VGPR eller bedre respons (A)**
6. **Konsoliderende behandling med VTD eller andre nyere behandlingsregimer anbefales ikke generelt (D)**
7. **Vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid bør indledes 3 måneder efter HDT, da det forlænger progressionfri overlevelse (PFS) og overlevelse. Dosis er 10 mg lenalidomid dagligt gennem 21 dage i 28-dagens serier. Vedligeholdelsesbehandling efter 1. HDT er i september 2019 godkendt af Medicinrådet (A)**

## Rehabilitering

- 8. Alle patienter bør tilbydes rehabilitering efter højdosisbehandling med stamcellestøtte (D)**

## 2. Introduktion

Standardbehandlingen omfatter induktionsbehandling, leukaferese, højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT), evt. konsoliderende behandling og vedligeholdelses behandling. HDT er en effektiv behandling, der konsoliderer effekten af induktionsbehandlingen og ofte giver langvarig remission uden behov for behandling. HDT er dog en relativ toksisk behandling, og indikationen bør nøje overvejes hos patienter, der nærmer sig en biologisk alder på 70 år, samt i tilfælde af høj komorbiditet eller påvirket performancestatus. Det betyder, at under halvdelen af danske patienter med myelomatose vil være kandidater til HDT.

Den understøttende behandling med profylaktisk bisfosfonat, behandling af knoglekomplikationer og andre komplikationer er beskrevet i andre myelomatose retningslinjer.

### Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Det konkrete formål er at sikre en optimal behandling af myelomatose patienter, der er kandidater til højdosis melphalan med stamcellestøtte.

### Patientgruppe

Patienter med behandlingskrævende myelomatose med biologisk alder  $\leq 70$  år, god performance status og fravær af væsentlig komorbiditet.

### Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen, herunder særligt læger ansat på hæmatologiske afdelinger.

## 3. Grundlag

### Screening

- 1. Alle yngre nydiagnosticerede patienter med myelomatose bør vurderes med henblik på behandling med højdosis melphalan med stamcellestøtte (HDT) (A)**

#### Litteratur og evidensgennemgang

Udredning og prognostisering af patienter med myelomatose er beskrevet i retningslinjerne for diagnostik, prognostisering og indikation for behandling. De vigtigste elementer i udvælgelse af patienter til HDT er biologisk alder  $\leq 70$  år, hvor det er også vigtigt at være opmærksom på andre kontraindikationer som ringe performance status ( $PS \geq 2$ ) og høj komorbiditet (1)[1a]. Desuden bør graden af nyrepåvirkning vurderes m.h.p. reduktion af melphalandosis (2)[2b].

Det er velkendt, at risikoen ved myelomatose behandling generelt stiger med alder og komorbiditet (3) [1a]. Flere studier har vist højere behandlingsrelateret mortalitet ved HDT til ældre patienter med myelomatose sammenlignet med yngre. For eksempel fandt det europæiske studie IFM 99–06 behandlingsrelateret mortalitet på 5% i gruppen 65 - 70 år behandlet med højdosisbehandling med stamcellestøtte (4) [1b]. Et studie af ældre myelomatose patienter behandlet med PAD induktion fandt betydelig øget behandlingsrelateret mortalitet hos patienter over 70 år sammenlignet med gruppen af yngre patienter (9% vs 5%,  $P=0.024$ ) (5) [2b]. Den understøttende behandling er dog forbedret de seneste år, og en stor tysk retrospektiv opgørelse har generelt vist forbedret overlevelse over tid ved HDT til ældre patienter (5)[2b].

#### Patientværdier og – præferencer

HDT er relativ toksisk og indebærer en stor risiko for bivirkninger, specielt infektioner og almen svækkelse, men den medfører i de fleste tilfælde et godt behandlingsrespons og mulighed for en længere periode uden behov for aktiv behandling. De fleste patienter vælger derfor HDT.

#### Rationale

Højdosisbehandling med stamcellestøtte er fortsat et vigtigt element i behandlingen af myelomatose, trods fremkomst af en række nyere behandlingsmuligheder. Den åbner mulighed for dybt behandlingsrespons og langvarig remission, hvor der ikke er behov for behandling.

#### Bemærkninger og overvejelser

Nej, behandling har i en årrække været implementeret på danske hæmatologiske afdelinger.

### Behandling

- 2. Højdosis melphalan med stamcellestøtte (HDT) bør tilbydes som standardbehandling til yngre patienter med myelomatose (A)**

3. **4 serier VRD (bortezomib, lenalidomid, dexamethason) anbefales som induktionsbehandling før leukaferese og højdosisbehandling med stamcellestøtte. Et alternativt induktionsregime er VCD (bortezomib, cyclophosphamid, dexamethason) (A)**
4. **Cyclophosphamid 2 g/m<sup>2</sup> skal gives som priming før leukaferese, og melphalan konditionering er 200 mg/m<sup>2</sup>(A). Ved påvirket nyrefunktion (kreatinin clearance < 30 ml/min) reduceres dosis af melfalan til 140 mg/m<sup>2</sup> (B)**
5. **Dobbelt-HDT kan overvejes til patienter med højrisiko sygdom og patienter, der ikke opnår VGPR eller bedre respons (A)**
6. **Konsoliderende behandling med VTD eller andre nyere behandlingsregimer anbefales ikke generelt (D)**
7. **Vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid bør indledes 3 måneder efter HDT, da det forlænger progressionfri overlevelse (PFS) og overlevelse. Dosis er 10 mg lenalidomid dagligt gennem 21 dage i 28-dagens serier. Vedligeholdelsesbehandling efter 1. HDT er i september 2019 godkendt af Medicinrådet (A)**

#### Litteratur og evidensgennemgang

##### ***Højdosis melphalan med stamcellestøtte er standardbehandling til yngre myelomatose patienter***

En metaanalyse fra 2006 baseret på data fra 2411 patienter fra randomiserede studier fandt, at HDT forlængede progressionfri overlevelse (PFS) i forhold til konventionel kemoterapi (HR 0,75 (95% CI 0,59-0,96)) (6)[1a]. Studiet fandt ingen forskel i overlevelse mellem de to behandlingsregimer (HR 0,92 (95% CI 0,74-1,13)). I et åbent randomiseret italiensk studie blev 524 patienter randomiseret til enten HDT eller behandling med MPR (7)[1b]. Studiet viste både forlænget PFS og overlevelse i HDT armen med PFS på 43,0 måneder vs. 22,4 måneder og 4-års overlevelse på henholdsvis 81,6% vs. 65,3% (HR 0,55; 95% CI 0,32 - 0,93; P=0,02). I Attals studie blev 700 patienter, der alle modtog 3 serier RVD randomiseret til konsolidering med enten yderligere 5 serier RVD eller HDT kombineret med 2 serier RVD (8)[1b]. Studiet viste længere PFS i HDT-gruppen (50 måneder vs. 36 måneder; HR 0,65, P<0,001), samt højere andel af patienter, der opnåede komplet remission eller MRD negativitet. Der var ingen forskel i overlevelse mellem de to grupper (8). Data afventes fra det store europæiske EMN02 studie, hvor der indgik en sammenligning mellem HDT og standard kemoterapi med bortezomib, melphalan og prednison (9)[1b]. Anden interim analyse fra studiet viste, at median progressionsfri overlevelse endnu ikke var nået i HDT-gruppen i modsætning til 44 måneder i VMP gruppen (HR = 0,76; 95% CI = 0,64 - 0,91; P = 0,002). Forskellen i PFS blev fundet i en række prognostiske subgrupper.

##### ***4 serier VRD anbefales som induktionsbehandling før leukaferese og HDT. Alternativt induktionsregime er VCD***

Fire randomiserede studier har vist øget effekt af bortezomib-holdige induktionskure sammenlignet med ikke-bortezomibholdige induktionskure, og effekten blev observeret både efter afsluttet induktion og efter selve



højdosisebehandlingen (10-13)[1b]. Der foreligger to meta-analyser bygget på de nævnte studier med meget ensartede resultater (14, 15)[1a]. Der blev fundet højere andel af CR og nCR efter de bortezomib-holdige regimer nemlig 38% vs 24% (odds ratio 2,05;  $P < 0,001$ ). Der var ligeledes forlænget median progressionsfri overlevelse på 35,9 måneder versus 28,6 måneder (HR 0,75;  $P < 0,001$ ) og højere 3-års overlevelse på 79,7% versus 74,7% (HR 0,81;  $P = 0,0402$ ).

Der anvendes i dag 3 bortezomib-holdige induktionsregimer, nemlig VRD (bortezomib, lenalidomid og dexamethason), VCD (bortezomib, cyclophosphamid og dexamethason) og VTD (bortezomib, thalidomid og dexamethason). De tre behandlingsregimer er velbeskrevet i en række studier, men der foreligger kun et randomiseret sammenlignende studie, nemlig mellem VCD og VTD (16)[1b]. Efter fire induktionsserier med de to regimer var der højere andel af VGPR i VTD-armen sammenlignet med VCD-armen (66,3% versus 56,2% ( $P = 0,05$ )). Desuden højere samlet respons i VTD armen, nemlig 92,3% versus 83,4% ( $P = 0,01$ ). Der er ikke rapporteret forskelle i effekt mellem de to behandlinger efter afsluttet højdosisebehandling med stamcellestøtte. Der blev observeret højere hæmatologisk toksicitet i VCD armen, men til gengæld højere neurotoksicitet i VTD armen. Et retrospektivt studie sammenlignede forskellige induktionsbehandlinger bl.a. VCD og VRD (17)[2b]. Begge behandlinger havde samme overlevelse, nemlig henholdsvis 79,2% og VRD 79% efter 5 år. I en multivariat analyse, hvor der blev kontrolleret for forskellige variable var VRD bedre end VCD med hensyn til overlevelse med HR 0,32 (95% CI 0,10–0,88;  $P = 0,03$ ). Det er en type studie, der er behæftet med en række metodologiske problemer. Resultaterne støttes dog af et retrospektivt svensk studie, der sammenlignede VRD med VCD både anvendt som induktion før HDT, og som behandling til patienter, der ikke var egnede til HDT (18)[2b]. Der blev observeret højere rate af partiel respons i VRD gruppen (98% vs 88%,  $P < 0,001$ ) både hos HDT behandlede og hos ikke-HDT behandlede patienter. Progressionsfri overlevelse var bedre i VRD-gruppen både med og uden HDT. Overlevelsen efter 18 måneder var højere i VRD gruppen end i VCD gruppen samlet set (HDT og ikke HDT) (95% vs 89%,  $P = 0,048$ ). Et mindre randomiseret fase 2 studie sammenlignede VCD, VRD og VCRD (19)[1b]. Der var ikke umiddelbart tegn på forskelle mellem de to førstnævnte regimer med VGPR på henholdsvis 51% og 41%, og et års progressionsfri overlevelse på 83% og 93%. VCRD var mere toksisk end de andre regimer. Det gode behandlingsrespons i forbindelse med brug af VRD induktion er fundet i flere studier bl.a. det store PETHEMA/GEM2012 studie, hvor 458 patienter modtog VRD behandling før HDT (20)[2a]. Der blev fundet, at VRD var en effektiv og veltolereret behandling. Et retrospektiv studie har vist, at der næppe er gevinst ved at give mere end fire induktionskure (21)[2b].

Der er således mangel på sammenlignende studier, og vurdering vanskeliggøres af forskelle i patientsammensætning og forskellige tidspunkter for opførelse af PFS og overlevelse. Neuropati er en fremtrædende alvorlig komplikation ved myelomatose, der især kan forværres ved brug af VTD.

Retningslinjegruppen under DMSG finder derfor ikke, at VTD er en acceptabel induktionsbehandling. VRD er et effektivt regime bedømt i en række fase 2 studier, og der foreligger nu to retrospektive studier, hvor VRD er sammenlignet med VCD. Begge studier falder ud til fordel for VRD, og retningslinjegruppen har derfor valgt forsat at anbefale brug af VRD induktion med VCD som et alternativ. Doser for VRD og VCD er anført i bilag 2.

***Dobbelt-HDT kan overvejes til patienter med højrisiko sygdom og patienter, der ikke opnår VGPR eller bedre respons***

En gentagelse af HDT få måneder efter et første HDT-forløb (dobbel-HDT) kan anvendes som en konsoliderende behandling, men data er modstridende (9, 22-24)[1a]. Tidligere studier har anvendt forskellige konditioneringsregimer og mange stammer fra tiden før de nyere myelomatosemidler. Et fremtrædende studie har været det randomiserede franske fase 3 studie (IFM-94 studiet) fra 2003, der inkluderede 399 patienter, som efter et første HDT forløb blev randomiseret til enten ny HDT eller observation (22)[1b]. Studiet anvendte lavere melphalan dosis, nemlig 140 mg/m<sup>2</sup>, og helkropsbestråling, og adskilte sig således fra nutidens HDT-regime. Studiet fandt ingen forskel i graden af respons, men forbedret PFS 7 år efter diagnosen med 10% i enkelt-HDT gruppen og 20% i dobbelt-HDT gruppen (P=0.03). Estimeret 7-års overlevelse var 21% i enkelt-HDT gruppen og 42% i dobbelt-HDT gruppen (P=0.01). Blandt patienter, der ikke opnåede mindst very good partial response 3 måneder efter første HDT var overlevelsen efter 7 år 11% i enkelt-HDT gruppen og 43% i dobbelt-HDT gruppen (P<0.001). Et randomiseret italiensk studie fra 2007 viste, at dobbelt-HDT forbedrede en række responsparametre f.eks. hyppigheden af nær komplet remission, men der var ingen effekt på overlevelsen (24)[1b]. Et tysk randomiseret studie, der anvendte melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> både i forbindelse med enkelt-HDT og dobbelt-HDT påviste ingen forskel i overlevelse mellem de to behandlingsgrupper efter et lang follow-up (23)[1b]. Studiet viste at en relativ stor gruppe af patienter randomiseret til dobbelt-HDT fravalgte denne behandling (26%).

Data afventes fra det store europæiske fase 3 studie (EMN02 studiet) hvor der indgik en randomisering til enkelt-HDT og dobbelt-HDT (9)[1b]. En interim analyse fra studiet har vist at forbedret 3 års progressionsfri overlevelse i dobbelt-HDT gruppen sammenlignet med enkelt-HDT gruppen (73% versus 64% (HR = 0,7, 95% CI 0,50 - 0,98, P = 0,04). Subgruppe analyse viste også en forbedring i dobbelt-HDT gruppen hos patienter med højrisiko cytogenetiske forandringer, specielt del(17p) og i andre subgrupper blandt andet patienter der kun havde opnået VGPR. 3 års overlevelsen var forbedret i dobbelt-HDT gruppen sammenlignet med enkelt-HDT gruppen (89% versus 82%; HR 0,52; CI 0,31 - 0,86; P = 0,011).

### **Konsolidering med de nyere myelomatose midler**

Konsoliderende behandling med de nyere myelomatose midler har generelt vist forbedring af behandlingsrespons og forlængelse PFS, men der er ikke dokumenteret effekt på overlevelsen (25)[1a].

Et randomiseret studie fra den Nordiske Myelomatose Studie Gruppe (NMSG) viste effekt af konsolidering med bortezomib gennem 21 uger efter HDT hos patienter, der ikke tidligere havde modtaget behandling med bortezomib (26)[1b]. Bortezomib konsolideringen medførte stigning i nCR raten fra 20 til 45,1% og forlængelse af PFS (27 måneder versus 20 måneder, P = 0.05). Der var ingen forskel i overlevelse. Et randomiseret italiensk studie af tillæg af bortezomib (VTD) til konsoliderende behandling med thalidomid og dexamethason (TD) viste forbedrede responsrater med CR/nCR (73.1% versus. 60.9%) og forlængelse af 3-års PFS i VTD gruppen (60% vs. 48%) (27)[1b]. Studiet viste ingen forskel i overlevelse. En god effekt af VTD understøttes også af et mindre fase 2 studie, der viste forbedring af behandlingsresponsen efter fire serier VTD med stigning i andel af MRD negativitet fra 3% efter HDT til 18% efter VTD (28)[2b]. Disse fund støttes af et større retrospektivt fransk studie, hvor VTD også viste større dybde af respons og forlænget PFS (29)[2b]. Et mindre fransk fase 2 studie har vist forbedring af behandlingsresponsen efter konsolidering med 2 serier RVD (lenalidomid, bortezomib, dexamethason) efter HDT (30)[2b].

Selvom data er relativt konsistente for effekt af konsoliderende behandling med VTD, så er det ikke DMSGs holdning, at der er belæg for generel anbefaling af konsolidering. Det er begrundet i, at der ikke er påvist effekt på overlevelsen, og risikoen for udvikling af neuropati i forbindelse med thalidomid-holdig behandling.

### **Allogen transplantation**

Allogen stamcelletransplantation kan overvejes i særlige tilfælde, for detaljer henvises til "Rekommandationer for knoglemarvstransplantation" som kan findes på [www.hematology.dk](http://www.hematology.dk). Emnet er behandlet i en nylig opdateret oversigt på UpToDate (31).

### **Vedligeholdelsebehandling efter HDT**

Der foreligger en række studier vedrørende vedligeholdelse efter HDT med de fire præparater thalidomid, bortezomib, lenalidomid og ixazomib.

*Thalidomid:* En metaanalyse fra 2015 baseret på 6 randomiserede studier af thalidomid vedligeholdelse efter HDT viste effekt på progressionsfri overlevelse (PFS) (HR 0,67 (CI95%: 0,61 - 0,74,  $P < 0,001$ ), men ingen effekt på overlevelse (HR 0,90 (0,73 - 1,11,  $P = 0,34$ )) (32)[1a]. Et randomiseret studie har i subgruppeanalyse vist uændret PFS men nedsat overlevelse hos patienter med ufavorable cytogenetik ved brug af thalidomid vedligeholdelse (33)[1b]. Brug af thalidomid gennem længere perioder er associeret med betydelig risiko for bivirkninger, specielt neuropati (75%) og stor frafald af patienter (42%) (34)[1b]. På baggrund af disse data kan det ikke forventes, at thalidomid vedligeholdelse får nogen plads i Danmark.

*Bortezomib:* Bortezomib vedligeholdelse har været vurderet i to randomiserede studier, men de er vanskelige at anvende til klare konklusioner (13, 35)[1b]. Et spansk studie fandt forlænget progressionsfri overlevelse hos patienter i vedligeholdelse med en kombination af bortezomib og thalidomid sammenlignet med patienter, der fik vedligeholdelsesbehandling med enten thalidomid eller alfa-2b interferon på henholdsvis (50,6, 40,3 og 32,5 måneder,  $P=0,03$ ) (35) [1b]. Der var ingen forskel i overlevelse mellem de tre behandlinger. Et hollandsk studie viste forlænget PFS af bortezomib vedligeholdelse sammenlignet med thalidomid vedligeholdelse (PFS 35 måneder vs. 28 måneder,  $p < 0,001$ ) (13)[1b]. Bortezomib reducerede den negative effekt af den cytogenetiske forandring 17p-, men det er uklart om det skyldes brug af bortezomib i induktionsbehandlingen eller i vedligeholdelsebehandlingen. Det nævnte fund støttes af et retrospektivt studie, hvor patienter i bortezomib vedligeholdelse efter HDT havde samme PFS uanset om de havde ugunstig og standard cytogenetik (36)[2b]. Bortezomib vedligeholdelse kan derfor overvejes til udvalgte patienter med ugunstig cytogenetik.

*Lenalidomid:* Værdien af lenalidomid vedligeholdelse efter HDT har været undersøgt i 4 randomiserede fase 3 studier, nemlig det amerikanske CALGB 100104 studie, det franske Intergroupe Francophone du Myeloma (IFM) studie, det italienske GIMEMA studie og det britiske Myeloma XI studie (7, 37-39)[1b]. Studierne har været designet til at påvise forskel i progressionsfri overlevelse men ikke forskel i overlevelse. En metaanalyse baseret på de tre første studier inkluderede i alt data fra 1208 patienter (40)[1a]. Analysen fandt median PFS på 52,8 måneder i lenalidomid gruppen og 23,5 måneder i placebo/observationsgruppen (hazard ratio, 0,48; 95% CI, 0,41 - 0,55). Efter median follow-up tid på 79,5 måneder var median overlevelse ikke nået i lenalidomid vedligeholdelsesgruppen, mens median overlevelsen var 86 måneder i

placebo/observationsgruppen (hazard ratio, 0,75; 95% CI, 0,63 - 0,90; P = 0,001). Det britiske Myeloma XI studie er netop publiceret. Det fandt median PFS på 39 måneder (95% CI 36–42 måneder) i lenalidomidgruppen og 20 måneder (18–22 måneder) i observationsgruppen (HR 0,46 [95% CI 0,41–0,53]; p<0,0001) (39)[1b]. Studiet viste en 3-års overlevelse på 78,6% (95% CI 75,6–81,6) i lenalidomidgruppen og 75,8% (72,4–79,2) i observationsgruppen (HR 0,87; 95% CI 0,73–1,05; p=0,15). Publikationen inkluderede en overordnede metaanalyse ("summary meta-analysis") med inddragelse af data fra de tre andre studier svarende til i alt 3179 patienter. Denne metaanalyse viste en hazard ratio for overlevelse på 0,72 (95% CI 0,56–0,91). Lenalidomid vedligeholdelse efter 1.HDT er i september 2019 godkendt af Medicinrådet.

Ixazomib: Den peroral proteasomhæmmer Ixazomib er undersøgt i et fase 3, placebo-kontrolleret studie (TOURMALINE-MM3 studiet), der fandt forbedret progressionsfri overlevelse i ixazomib sammenlignet med placebo (median PFS 26.5 måneder versus 21.3 måneder; HR 0,72, 95% CI 0,58-0,89; p=0.0023) (41)[1b].

Der er med de 4 fase 3 studier betydelig grundlag for at anbefale lenalidomid vedligeholdelse efter første HDT. Studierne har anvendt forskellige doser af lenalidomid. Retningslinjegruppen under DMSG vurderer, at det regime, der blev anvendt i forbindelse med det britiske Myeloma XI studie er mest gennemførligt for de fleste patienter. Doseringen i dette studie var 10 mg lenalidomid dagligt gennem 21 dage i 28-dagens serier. Dosis er i overensstemmelse med anbefalingen fra Medicinrådets fagudvalg vedrørende knoglemarvskræft (myelomatose) (<https://medicinraadet.dk/media/12212/baggrund-for-medicinraadets-anbefaling-vedr-vedligeholdelsesbehandling-med-lenalidomid-til-knoglemarvskraeft-vers-20-med-bilag.pdf>)

### Patientværdier og – præferencer

De fleste patienter foretrækker højdosisbehandlingen med stamcellestøtte, da behandlingen åbner mulighed for langvarig remission og dermed en længere periode uden aktiv myelomatose behandling. Det bekræftes af både af kliniske erfaring og data fra den Nationale Myelomatose Database. Hos patienter med biologisk alder tæt på 70 år, påvirket performance eller komorbiditet må behandling drøftes med patienten i lyset af potentiel stor behandlingseffekt men også risiko for alvorlige bivirkninger.

Mange patienter forventes at ville fravælge dobbelt-HDT p.g.a. bivirkninger i forbindelse med det første HDT-forløb og fortsat svækkelse.

Data viser effekt af vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid efter HDT, men der foreligger sparsomme data om livskvalitet i den forbindelse.

### Rationale

Højdosisbehandling med stamcellestøtte medfører forlænget PFS og overlevelse, og er dermed en vigtig konsoliderende behandling. Risikoen er reduceret de seneste år takket være bedre understøttende behandling og den behandlingsrelateret mortalitet er lav. Højdosisbehandling med stamcellestøtte kan i mange tilfælde gennemføres i semi-ambulante forløb.

### Bemærkninger og overvejelser

Højdosisbehandling med stamcellestøtte har været standard i Danmark gennem 20 år og er en vigtig konsoliderende behandling. Det må løbende vurderes om behandlingen kan erstattes af behandlingsregimer, der inkluderer de nyere stoffer.

## Rehabilitering

### 8. Alle patienter bør tilbydes rehabilitering efter højdosisbehandling med stamcellestøtte (D)

#### Litteratur og evidensgennemgang

Et tværsnitsstudie har vist reducerede værdier af en række fysiske parametre f.eks. muskelstyrke hos myelomatose patienter, der havde gennemgået højdosisbehandling med stamcellestøtte (42)[3b]. Et retrospektivt studie har vist generel høj compliance og forbedring af fatigue i forbindelse med fysisk træning ved myelomatose (43)[2a]. Patientserier har vist forbedret muskelstyrke og aftagende fatigue hos myelomatose patienter generelt i forbindelse med træning (44)[4]. Et randomiseret studie af intensiv optræning versus "standard care" hos patienter efter HDT fandt dog ingen forskel, hvad angik en række parametre (45)[1b].

#### Patientværdier og – præferencer

Mange patienter vil opleve svækkelse og udtrætbarhed efter HDT, hvor rehabilitering kan afhjælpe disse symptomer og på sigt øge muligheder for tilbagevenden til arbejdsmarkedet. De fleste patienter vil derfor acceptere et tilbud om rehabilitering.

#### Rationale

Der foreligger sparsom evidens for rehabilitering, men det er arbejdsgruppens vurdering, at de fleste patienter vil have gavn af genoptræning. Målet er at forbedre patientens almentilstand, afhjælpe symptomer og øge mulighederne for tilbagevenden til arbejdsmarkedet.

### Bemærkninger og overvejelser

Mange patienter vil have glæde af genoptræning.

## 4. Referencer

1. Dhakal B, Szabo A, Chhabra S, Hamadani M, D'Souza A, Usmani SZ, et al. Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agent Induction: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA oncology. 2018;4(3):343-50.

2. San Miguel JF, Lahuerta JJ, Garcia-Sanz R, Alegre A, Blade J, Martinez R, et al. Are myeloma patients with renal failure candidates for autologous stem cell transplantation? *The hematology journal : the official journal of the European Haematology Association*. 2000;1(1):28-36.
3. Bringhen S, Mateos MV, Zweegman S, Larocca A, Falcone AP, Oriol A, et al. Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials. *Haematologica*. 2013;98(6):980-7.
4. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, 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 (London, England)*. 2007;370(9594):1209-18.
5. Merz M, Jansen L, Castro FA, Hillengass J, Salwender H, Weisel K, et al. Survival of elderly patients with multiple myeloma-Effect of upfront autologous stem cell transplantation. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2016;62:1-8.
6. Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, Behl R, Schlossman RL, Munshi NC, et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2007;13(2):183-96.
7. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2014;371(10):895-905.
8. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2017;376(14):1311-20.
9. Cavo M, Sonneveld P, Dimopoulos MA, Hájek R, et al. Autologous stem cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone for newly diagnosed multiple myeloma: Second interim analysis of the phase 3 EMN02/HO95 study. . 59th ASH Annual Meeting and Exposition. 2017(Atlanta 2017.):Abstract 397.
10. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(30):4621-9.
11. Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, Hernandez D, Lopez-Jimenez J, de la Rubia J, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012;120(8):1589-96.
12. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9758):2075-85.
13. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the

- randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(24):2946-55.
14. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosinol L, Blade J, Lahuerta JJ, Cavo M, et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(26):3279-87.
  15. Nooka AK, Kaufman JL, Behera M, Langston A, Waller EK, Flowers CR, et al. Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients: a meta-analysis of phase 3 randomized clinical trials. *Cancer*. 2013;119(23):4119-28.
  16. Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chaletteix C, Roussel M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood*. 2016;127(21):2569-74.
  17. Chakraborty R, Muchtar E, Kumar S, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, et al. The impact of induction regimen on transplant outcome in newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agents. *Bone marrow transplantation*. 2017;52(1):34-40.
  18. Uttervall K, Borg Bruchfeld J, Gran C, Walinder G, Mansson R, Lund J, et al. Upfront bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone compared to bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2019;103(3):247-54.
  19. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, Hari P, Callander N, Noga SJ, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood*. 2012;119(19):4375-82.
  20. Rosinol L, Oriol A, Rios R, Sureda A, Blanchard MJ, Hernandez MT, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood*. 2019;134(16):1337-45.
  21. Chakraborty R, Muchtar E, Kumar SK, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, et al. Impact of duration of induction therapy on survival in newly diagnosed multiple myeloma patients undergoing upfront autologous stem cell transplantation. *British journal of haematology*. 2018;182(1):71-7.
  22. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2003;349(26):2495-502.
  23. Mai EK, Benner A, Bertsch U, Brossart P, Hanel A, Kunzmann V, et al. Single versus tandem high-dose melphalan followed by autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: long-term results from the phase III GMMG-HD2 trial. *British journal of haematology*. 2016;173(5):731-41.
  24. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(17):2434-41.
  25. Al-Ani F, Louzada M. Post-transplant consolidation plus lenalidomide maintenance vs lenalidomide maintenance alone in multiple myeloma: A systematic review. *European journal of haematology*. 2017;99(6):479-88.

26. Mellqvist UH, Gimsing P, Hjertner O, Lenhoff S, Laane E, Remes K, et al. Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial. *Blood*. 2013;121(23):4647-54.
27. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, Patriarca F, Zamagni E, Donnarumma D, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(1):9-19.
28. Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S, Cavallo F, Drandi D, Santo L, et al. Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(12):2077-84.
29. Leleu X, Fouquet G, Hebraud B, Roussel M, Caillot D, Chretien ML, et al. Consolidation with VTd significantly improves the complete remission rate and time to progression following VTd induction and single autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia*. 2013;27(11):2242-4.
30. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, Hulin C, Leleu X, Benboubker L, et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myelome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(25):2712-7.
31. Rajkumar S. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma. *Up-To-Date*. 2018.
32. Wang Y, Yang F, Shen Y, Zhang W, Wang J, Chang VT, et al. Maintenance Therapy With Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;108(3):10.1093/jnci/djv342. Print 2016 Mar.
33. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, Bell SE, Szubert AJ, Brown JM, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood*. 2012;119(1):7-15.
34. van de Donk NW, van der Holt B, Minnema MC, Vellenga E, Croockewit S, Kersten MJ, et al. Thalidomide before and after autologous stem cell transplantation in recently diagnosed multiple myeloma (HOVON-50): long-term results from the phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Haematology*. 2018;5(10):e479-e92.
35. Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, de la Guia AL, Blanchard M, de la Rubia J, et al. Bortezomib and thalidomide maintenance after stem cell transplantation for multiple myeloma: a PETHEMA/GEM trial. *Leukemia*. 2017;31(9):1922-7.
36. Sivaraj D, Green MM, Li Z, Sung AD, Sarantopoulos S, Kang Y, et al. Outcomes of Maintenance Therapy with Bortezomib after Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Multiple Myeloma. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(2):262-8.
37. Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*. 2017;4(9):e431-e42.



38. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2012;366(19):1782-91.
39. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(1):57-73.
40. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(29):3279-89.
41. Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, Beksac M, Hajek R, Weisel KC, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2019;393(10168):253-64.
42. Persoon S, Kersten MJ, Buffart LM, Vander Slagmolen G, Baars JW, Visser O, et al. Health-related physical fitness in patients with multiple myeloma or lymphoma recently treated with autologous stem cell transplantation. *Journal of science and medicine in sport*. 2017;20(2):116-22.
43. Shallwani S, Dalzell MA, Sateren W, O'Brien S. Exercise compliance among patients with multiple myeloma undergoing chemotherapy: a retrospective study. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2015;23(10):3081-8.
44. Groeneveldt L, Mein G, Garrod R, Jewell AP, Van Someren K, Stephens R, et al. A mixed exercise training programme is feasible and safe and may improve quality of life and muscle strength in multiple myeloma survivors. *BMC cancer*. 2013;13:31-2407-13-31.
45. Persoon S, ChinApaw MJM, Buffart LM, Liu RDK, Wijermans P, Koene HR, et al. Randomized controlled trial on the effects of a supervised high intensity exercise program in patients with a hematologic malignancy treated with autologous stem cell transplantation: Results from the EXIST study. *PloS one*. 2017;12(7):e0181313.

## 5. Metode

Retningslinjen er udarbejdet på baggrund af den tidligere retningslinje "Primær behandling af patienter, der er kandidater til højdosis kemoterapi. Retningslinje 2017. Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG)". Den er suppleret med en litteratursøgning i PubMed baseret på de søgestrengene, der er beskrevet i bilag 1.

### Litteratursøgning

Retningslinjen bygger på referencer, der er fundet i forbindelse med udarbejdelse af tidligere versioner af retningslinjen og en litteratursøgning i PubMed baseret på de søgestrengene, der er beskrevet i bilag 1.

### Litteraturgennemgang

Første forfatteren har foretaget litteratursøgningen i Pubmed og har udvalgt de inkluderede studier. Der er lagt vægt på fase 3 studier, hvor alle indgår i anbefalingerne. Der er desuden inddraget retrospektive kohortestudier, hvis det er vurderet, at de har stor kliniske værdi eller giver ny viden om risikofaktorer eller subgrupper af patienter. Den valgte litteratur er godkendt af resten af DMSG retningslinjegruppen.

### Formulering af anbefalinger

Retningslinjen er udarbejdet på baggrund af den tidligere retningslinje Primærbehandling af myelomatose patienter, der er kandidater til højdosis kemoterapi 2017 fra DMSG. Retningslinjen er skrevet af arbejdsgruppens førsteforfatter, som har modtaget feedback fra DMSG retningslinjegruppen, der består af repræsentanter fra landets hæmatologiske afdelinger. Anbefalingerne bygger overvejende på fund af effekter og risikoen for skadevirkninger, præsenteret i evidensgrundlaget for den enkelte anbefaling. For anbefalinger der ikke var muligt at begrunde med litteratur f.eks. rehabilitering, har forfatterne dannet en ekspertkonsensus baseret på klinisk erfaring. Dokumentet er tilføjet enkelte bemærkninger efter publiceringen af Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid i september 2019.

### Interessentinvolvering

Der har ikke været kontakt til andre DMCG'ere eller patientgrupper.

### Høring og godkendelse

Retningslinjer har været diskuteret i forfattergruppen på plenummøde d. 19. november 2018.

### Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen forventet merudgift.

### Behov for yderligere forskning

Det må løbende vurderes om højdosis kemoterapi med stamcellestøtte kan erstattes af nogle af de nyere behandlinger.

### Forfattere

- Henrik Gregersen (første forfatter), overlæge, Hæmatologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital, ingen interessekonflikter, i samarbejde med DMSG retningslinjegruppe bestående af:
  - Trine Silkjær, afdelingslæge, Aarhus Universitetshospital
  - Thomas Lund, overlæge, Odense Universitetshospital
  - Robert Schou Pedersen, overlæge, Holstebro Sygehus
  - Anja Klostergaard, afdelingslæge, Aarhus Universitetshospital
  - Niels Frost Andersen, overlæge, Aarhus Universitetshospital
  - Torben Plesner, overlæge, professor, Sygehus Lillebælt, Vejle
  - Per Trøllund Pedersen, overlæge, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg
  - Charlotte Toftmann Hansen, afdelingslæge, Odense Universitetshospital
  - Lene Kongsgaard Nielsen, afdelingslæge, Odense Universitetshospital
  - Ida Bruun Kristensen, læge, Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
  - Niels Emil Hermansen, afdelingslæge, Sjælland Universitetshospital, Roskilde
  - Bo Amdi, overlæge, Sjælland Universitetshospital, Roskilde
  - Carsten Helleberg, overlæge, Herlev Hospital
  - Morten Salomo, overlæge, Rigshospitalet
  - Annette Juul Vangsted, overlæge, Rigshospitalet
  - Niels Abildgaard, professor, overlæge, Hæmatologisk afdeling, Odense Universitetshospital (formand)

## 6. Monitoreringsplan

### Standarder og indikatorer

Effekten af højdosisbehandling med stamcellestøtte bliver allerede grundigt monitoreret via opgørelser i de årlige rapporter fra den nationale Myelomatose Database, hvor blandt andet respons efter behandling bliver vurderet.

### Plan for audit og feedback

Retningslinjen bliver opdateret årligt.

## 7. Bilag

### Bilag 1 – Søgestrategi

Der er søgt i Pubmed på følgende søgestreng:

#### **Generelt om HDT:**

"Clinical Study" [Publication Type] and ("Transplantation, Autologous"[Mesh]) AND "Multiple Myeloma"[Mesh]

#### **Induktionsbehandling:**

"neoadjuvant therapy"[MeSH Terms] OR ("induction"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "induction therapy"[All Fields] AND ("multiple myeloma"[MeSH Terms])

#### **Dobbelt-HDT:**

"double autologous stem-cell transplantation"[All Fields] AND "multiple myeloma"[All Fields]

#### **Konsolidering:**

("Consolidation Chemotherapy"[Mesh]) AND "Multiple Myeloma"[Mesh]

#### **Vedligeholdelse behandling:**

("Multiple Myeloma"[Mesh]) AND "Transplantation, Autologous"[Mesh] AND "Maintenance Chemotherapy"[Mesh]

## Bilag 2 – Behandlingsdoser

**Induktionsbehandling****Første valg:**Velcade-Revlimid-dexamethason (VRD):

s.c bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> dag 1, 4, 8 og 11  
p.o. lenalidomide: 25 mg x 1 dag 1-14  
p.o. dexamethason: 20-40 mg dag 1, 4, 8 og 11  
VRD gentages hver 3. uge, i alt (3)-4 serier.  
Profylaktisk behandling mod VTE  
Herpes zoster profylakse med tabl. aciclovir 400 mg x 2  
i et år efter afsluttet HDT

**Alternativt behandlingsregime er VCD**Cyclophosphamid-bortezomib-dexamethason (VCD):

iv cyclophosphamid: 500 mg/m<sup>2</sup> dag 1 og 8  
s.c bortezomib: 1,3 mg/m<sup>2</sup> dag 1, 4, 8 og 11  
p.o. dexamethason: 20-40 mg p.o. dag 1, 4, 8 og 11  
VCD gentages hver 3. uge, i alt 4 serier.  
Herpes zoster profylakse med tabl. aciclovir 400 mg x 2 i  
et år efter afsluttet HDT  
i et år efter afsluttet HDT

### **Leukaferese (Stamcellehøst)**

iv cyklofosfamid 2 g/m<sup>2</sup> anvendes som priming før leukaferese

### **Højdosis melphalan med stamcellestøtte (HDT)**

iv melfalan 200 mg/m<sup>2</sup> med efterfølgende stamcellestøtte

Hos pt. med påvirket nyrefunktion (kreatinin clearance < 30 ml/min) reduceres dosis af melfalan til 140 mg/m<sup>2</sup>

Leukaferese og HDT er grundigt beskrevet i retningslinjen "Rekommandationer for stamcellemobilisering/høst og højdosis kemoterapi med autolog stamcelletransplantation hos voksne ([www.hematology.dk](http://www.hematology.dk))

### **Vedligeholdelsesbehandling**

Lenalidomid vedligeholdelsesbehandling er i september 2019 godkendt af Medicinerrådet. Retningslinjegruppen anbefaler en dosis på 10 mg dagligt gennem 21 dage i gentagne serier af 28 dages varighed til sygdomsprogression eller intolerans.