



Myelomatose – Relapsbehandling

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

19. november 2018 (DMSG)

Administrativ godkendelse

10. september 2019 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. december 2019

INDEKSERING

Myelomatose, behandling, relaps.

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Screening	3
Behandling	3
2. Introduktion	5
3. Grundlag	7
Screening	7
Behandling	8
4. Referencer	25
5. Metode	33
6. Bilag	35

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

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

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/da/sygdom-og-behandling/kræft/pakkeforloeb/beskrivelser>

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

1. Anbefalinger (Quick guide)

Screening

1. Patienter bør genoptage behandling ved klinisk relaps/progression, hvor et af de traditionelle CRAB (Calcium, Renal, Anæmi, Bone) kriterier er opfyldt:
 - Udvikling af nyt bløddels plasmacytom eller nye osteolytiske læsioner. Sikker progression af kendte bløddels plasmacytomer eller af de tilstedeværende osteolytiske læsioner (50 % forøgelse (mindst 1 cm) af produktet af læsionens tvær-diameter på serielle målinger)
 - Hypercalcæmi (albumin-korrigeret $>2,65$ mmol/l eller ioniseret $>1,40$ mmol/l)
 - Fald i hæmoglobin med $>1,25$ mmol/l
 - Klinisk signifikant stigning i kreatinin relateret til myelomatose (A)
2. Patienter skal vurderes individuelt med henblik på genoptagelse af behandling ved hurtig biokemisk progression:
 - Bekræftet kort fordoblingstid (< 2 måneder) af M-komponenten i serum (stigning minimum 5 g/l). Værdien af måling af serum frie lette kæder er mindre veldefineret, idet der er betydelig analytisk og biologisk variation.
 - Bekræftet hurtig stigning i udskillelse af urin M-komponent (stigning minimum > 500 mg/døgn) (A)

Behandling

Behandling ved 1. Relaps/progression

3. Patienter med sent relaps/progression af myelomatose efter højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (>18 måneder) kan tilbydes gentagelse af højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT). Aktuelt er der ingen data omkring den optimale cytoreduktive behandling før 2. HDT, men det må overvejes at tage hensyn til patientens eventuelle cytogenetiske forandringer. Konditioneringen er uændret Melphalan (A)
4. Ikke-Lenalidomid refraktære patienter skal ved første relaps/progression af myelomatose tilbydes behandling med Daratumumab i kombination med Lenalidomid-Dexamethason, såfremt de ikke er kandidater til fornyet HDT. Der kan være ikke-Lenalidomid refraktære patienter hvor det er mere hensigtsmæssigt at

tilbyde behandling med Carfilzomib-Lenalidomid-Dexamethason, Ixazomib-Lenalidomid-Dexamethason, Elotuzumab-Lenalidomid-Dexamethason, Carfilzomib-Dexamethason eller Daratumumab-Bortezomib-Dexamethason fremfor Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason (A)

5. Lenalidomid refraktære patienter skal ved første relaps/progression af myelomatose tilbydes behandling med Daratumumab-Bortezomib-Dexamethason, såfremt de ikke er kandidater til fornyet HDT. Der kan være Lenalidomid refraktære patienter hvor der er mere hensigtsmæssigt at anvende Carfilzomib-Dexamethason fremfor Daratumumab-Bortezomib-Dexamethason (A)

Behandling ved 2. relaps/progression

6. Ved manglende/ophørt effekt af Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason kan Carfilzomib-Dexamethason vælges ved relaps/progression af myelomatose. Der kan være patienter hvor det er mere hensigtsmæssigt at anvende behandlingsregimer indeholdende Pomalidomid fremfor Carfilzomib-Dexamethason (A)
7. Ved manglende/ophørt effekt af Daratumumab-Bortezomib-Dexamethason og hvor der ikke er holdepunkt for proteasomhæmmer refraktær sygdom, kan Carfilzomib-Dexamethason anvendes ved relaps/progression af myelomatose. Der kan være patienter hvor det er mere hensigtsmæssigt at anvende behandlingsregimer indeholdende Pomalidomid fremfor Carfilzomib-Dexamethason (A)

Behandling ved senere relaps/progression

8. Myelomatose patienter med senere relaps/progression bør vurderes med henblik på behandlingsregime indeholdende Pomalidomid (A)

Behandling ved relaps/progression

9. Ved relaps/progression af myelomatose bør behandlingsvalget foregå i dialog med patienten og indeholde overvejelser om ko-morbiditet, komplikationer til tidligere behandlinger, refraktæritet og sygdommens biologi (D)

2. Introduktion

Myelomatose er den næst hyppigste hæmatologiske neoplas i Danmark med ca. 400 nydiagnosticerede tilfælde om året. Myelomatose er en inkurabel men behandlingsfølsom sygdom, og der ses hos mange patienter langvarige, symptomfrie remissioner.

Den mediane alder ved diagnosen er ca. 70 år, og incidensen stiger med alderen (1,2). Prævalensen af myelomatose er derfor også stigende på grund af den stigende middelalder i befolkningen. Myelomatose forekommer lidt hyppigere hos mænd end hos kvinder, men køns-ratio er tæt på 1 (3).

Prognosen ved myelomatose er forbedret indenfor de sidste 2 årtier, hvorfor prævalensen i befolkningen er stigende. Den forbedrede prognose skyldes indførelsen af højdosis kemoterapi med stamcellestøtte i begyndelsen af 1990'erne, og senere tilkomst af behandling med Thalidomid, Bortezomib og Lenalidomid, samt forbedret understøttende behandling (4,5). Prognosen ved myelomatose i Danmark er også forbedret gennem de seneste år. Således er overlevelsen forbedret for såvel yngre som ældre patienter. Dette bekræftes i DMSG årsrapporter fra den Landsdækkende Danske Myelomatose Database (6).

Myelomatose er en heterogen sygdom og ved progression/relaps spiller følgende ind på hvilken behandling, der er mest hensigtsmæssig hos den enkelte patient:

Sygdommens biologi

Nyrepåvirkning og knoglemarvssuppression forekommer ofte og kan betyde nogle behandlinger er kontraindicerede.

Patienter kan præsentere et sygdomsbillede med udtalt ekstramedullær affektion eller lymphoplasmablastisk patologi, hvor man kan overveje behandling indeholdende klassisk kemoterapi som Cyclofosamid og Antracyclin.

Cytogenetikken influerer på patientens prognose og nogle behandlinger har bedre effekt ved højrisiko cytogenetik.

Varigheden og graden af respons på tidligere behandling

Graden af respons på tidligere behandling og varighed af responset vil ofte påvirke valget af behandling, mens omfanget af knoglepåvirkning kan have betydning for, hvornår man vælger at starte relapsbehandling.

Patienten betragtes som refraktær over for en given behandling, såfremt patienten har haft progression under eller indenfor 60 dage efter ophørt behandling (7). Dette gælder ikke vedligeholdelsesbehandling, som vanligt gives i lavere doseringer og som monoterapi.

Hvilke lægemidler som har været anvendt tidligere og eventuelle komplikationer til disse

Nogle patienter vil i deres sygdomsforløb opleve bivirkninger/komplikationer som medfører at behandlingen må pauseres/seponeres eller at den anbefalede progressions-/relaps-behandling ikke kan iværksættes.

Oplever patienten efterfølgende en bedring i bivirkningerne, kan man overveje at anvende disse regimer senere i patientens behandlingsforløb.

Eventuel ko-morbiditet

Har patienten betydelig kronisk obstruktiv lungesygdom/astma eller generel nedsat lungefunktion kan Daratumumab være problematisk. Carfilzomib anbefales ikke ved betydende kardiovaskulære symptomer, eksempelvis NYHA \geq klasse III, nyligt myokardie infarkt, ukontrollabel angina, hjerterytmeforstyrrelser eller hjertepumpevigt.

Hos ældre, svækkede patienter med betydelig komorbiditet skal det overvejes, om der skal iværksættes livsforlængende anti-myelom behandling. Det bør her også overvejes, om der skal foretages dosisreduktion, da de patienter der indgår i de kliniske studier ofte er yngre, med mindre ko-morbiditet og i bedre performance status (8). Anbefaling vedrørende dosismodifikation ses i bilag 1.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Myelomatose er en kronisk uhelbredelig kræftsygdom. Formålet med behandlingen er at opnå bedring i patientens symptomer og tilstræbe længst mulig overlevelse med acceptable bivirkninger. Denne retningslinje omhandler behandlingen ved relaps/progression.

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.

3. Grundlag

Screening

1. **Patienter bør genoptage behandling ved klinisk relaps/progression, hvor et af de traditionelle CRAB (Calcium, Renal, Anæmi, Bone) kriterier er opfyldt:**
 - **Udvikling af nyt bløddels plasmacytom eller nye osteolytiske læsioner. Sikker progression af kendte bløddels plasmacytomer eller af de tilstedeværende osteolytiske læsioner (50 % forøgelse (mindst 1 cm) af produktet af læsionens tvær-diameter på serielle målinger)**
 - **Hypercalcæmi (albumin-korrigeret >2,65 mmol/l eller ioniseret >1,40 mmol/l)**
 - **Fald i hæmoglobin med >1,25 mmol/l**
 - **Klinisk signifikant stigning i kreatinin relateret til myelomatose (A)**
2. **Patienter skal vurderes individuelt med henblik på genoptagelse af behandling ved hurtig biokemisk progression:**
 - **Bekræftet kort fordoblingstid (< 2 måneder) af M-komponenten i serum (stigning minimum 5 g/l). Værdien af måling af serum frie lette kæder er mindre veldefineret, idet der er betydelig analytisk og biologisk variation.**
 - **Bekræftet hurtig stigning i udskillelse af urin M-komponent (stigning minimum > 500 mg/døgn) (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne tager udgangspunkt i de international Myeloma Working Group kriterier (9,10) og DMSG's retningslinje for diagnostik og behandling fra 2017, samt konsensus rapport fra 2011 (11).

Patientværdier og – præferencer

Myelomatose er en heterogen sygdom og patienternes præferencer er forskellige. Beslutningen om at iværksætte relaps/ progressions-behandling bør altid foregå i dialog med patienten og under hensyntagen til patientens sygdom og generelle sundhedstilstand.

Rationale

Anbefalingerne tager udgangspunkt i de international Myeloma Working Group kriterier. Disse kriterier anvendes i de fleste kliniske forsøg som er beskrevet under afsnittet om behandling.

Bemærkninger og overvejelser

M-komponenten og specielt frie lette kæder i serum kan variere betydeligt af både analytiske og biologiske årsager, hvorfor genoptagelse af behandling bør bero på en vurdering af CRAB kriterierne eller en bekræftet hurtig stigning i M-komponent eller frie lette kæder.

Behandling

Behandling ved 1. Relaps/progression

- 3. Patienter med sent relaps/progression af myelomatose efter højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (>18 måneder) kan tilbydes gentagelse af højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT). Aktuelt er der ingen data omkring den optimale cytoreduktive behandling før 2. HDT, men det må overvejes at tage hensyn til patientens eventuelle cytogenetiske forandringer. Konditioneringen er uændret Melphalan (A)**
- 4. Ikke-Lenalidomid refraktære patienter skal ved første relaps/progression af myelomatose tilbydes behandling med Daratumumab i kombination med Lenalidomid-Dexamethason, såfremt de ikke er kandidater til fornyet HDT. Der kan være ikke-Lenalidomid refraktære patienter hvor det er mere hensigtsmæssigt at tilbyde behandling med Carfilzomib-Lenalidomid-Dexamethason, Ixazomib-Lenalidomid-Dexamethason, Elotuzumab-Lenalidomid-Dexamethason, Carfilzomib-Dexamethason eller Daratumumab-Bortezomib-Dexamethason fremfor Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason (A)**
- 5. Lenalidomid refraktære patienter skal ved første relaps/progression af myelomatose tilbydes behandling med Daratumumab-Bortezomib-Dexamethason, såfremt de ikke er kandidater til fornyet HDT. Der kan være Lenalidomid refraktære patienter hvor der er mere hensigtsmæssigt at anvende Carfilzomib-Dexamethason fremfor Daratumumab-Bortezomib-Dexamethason (A)**

Behandling ved 2. relaps/progression

- 6. Ved manglende/ophørt effekt af Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason kan Carfilzomib-Dexamethason vælges ved relaps/progression af myelomatose. Der kan være patienter hvor det er mere hensigtsmæssigt at anvende behandlingsregimer indeholdende Pomalidomid fremfor Carfilzomib-Dexamethason (A)**
- 7. Ved manglende/ophørt effekt af Daratumumab-Bortezomib-Dexamethason og hvor der ikke er holdepunkt for proteasomhæmmer refraktær sygdom, kan Carfilzomib-**

Dexamethason anvendes ved relaps/progression af myelomatose. Der kan være patienter hvor det er mere hensigtsmæssigt at anvende behandlingsregimer indeholdende Pomalidomid fremfor Carfilzomib-Dexamethason (A)

Behandling ved senere relaps/progression

- 8. Myelomatose patienter med senere relaps/progression bør vurderes med henblik på behandlingsregime indeholdende Pomalidomid (A)**

Behandling ved relaps/progression

- 9. Ved relaps/progression af myelomatose bør behandlingsvalget foregå i dialog med patienten og indeholde overvejelser om ko-morbiditet, komplikationer til tidligere behandlinger, refraktæritet og sygdommens biologi (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er udarbejdet på baggrund af DMSG's retningslinje for diagnostik og behandling fra 2017, klinisk randomiserede studier efter år 2000 og tre netværks meta-analyser fra perioden 2017-2018, samt Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose) fra 2019. Der er inkluderet 53 artikler omhandlende 24 klinisk randomiserede studier. Herudover er der inkluderet enkelte artikler med relevant baggrundsviden.

Der indgår i de klinisk randomiserede studier oftest både relapspatienter med første, andet og senere relaps. I nedenstående evidensgennemgang er de enkelte studier gennemgået først og efterfølgende er netværks meta-analyserne beskrevet.

Det er i de klinisk randomiserede studier lagt vægt på at beskrive effektmålene progression-free survival (PFS), overall survival (OS), responsrater og andelen af patienter der ophører behandling grundet bivirkninger. Herudover er bivirkninger og eventuelle oplysninger om livskvalitetsdata kort beskrevet.

IMiDs

Lenalidomid

Lenalidomid er en Thalidomid analog med immunmodulerende, anti-angiogenetisk og anti-neoplastisk virkning.

MM-009 og MM-010 er 2 studier der undersøgte Lenalidomid-Dexamethason (RD) vs. placebo-Dexamethason (D) til myelomatosepatienter med relaps eller refraktær sygdom efter mindst én tidligere behandling (12,13,14). I MM-009 indgik 353 patienter og i MM-010 351 patienter. Patienter behandlet med RD havde højere responsrater (\geq partiel respons), længere TTP og længere OS i begge studier. En samlet opdatering viser signifikant bedre PFS på 11,1 måneder i RD gruppen mod 4,6 måneder i gruppen behandlet med dexamethason ($p < 0,001$) og OS på henholdsvis 38,0 måneder i RD gruppen versus 31,6 måneder i D gruppen ($p = 0,045$).

Der var ingen forskel på de hyppigste grad 3 og 4 ikke-hæmatologiske bivirkninger; træthed, søvnløshed, diarre, forstoppelse, muskelkramper, kvalme, infektion og rysten. 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 subgruppe analyse af data fra MM-009 og MM-010 studierne viste, at RD var mere effektiv (højere responsrate, længere TTP, PFS, OS og uændret toksicitet) når regimet blev anvendt ved første relaps (15) og at patienter, der opnår \geq partiel respons, har fordel af at fortsætte med RD frem til sygdomsprogression (16).

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 (17). Der var ingen forskel i respons rate, TTP og PFS. Patienter med en creatinin clearance $<$ 60 ml/min havde en kortere overlevelse. Mht. toxicitet 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.

MM-009 og MM-010 anvendte relativt høje doser dexamethason, hvilket medfører øget risiko for toksicitet der i blandt infektioner. Lenalidomid i kombination med lavdosis dexamethason, hvor dexamethason gives som 40 mg x 1 ugentlig (low-dex) har hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose vist bedre overlevelse og progressions fri overlevelse end traditionel dexamethason dosis (high-dose dex) (18). Tilsvarende data findes ikke for patienter med relaps/progression. Det er dog nærliggende at antage, at denne behandling også med fordel vil kunne anvendes til patienter med relaps/progression.

I MM-009 og MM-010 fortsatte patienterne behandlingen med Lenalidomid-Dexamethason frem til sygdomsprogression.

Lenalidomid-Dexamethason kan anvendes i kombination med ixazomib, carfilzomib, elotuzumab eller daratumumab, se beskrivelsen af kombinationsregimerne senere i dette afsnit.

Viden om patienternes HRQoL under relaps behandling med Lenalidomid-Dexamethason kan hentes fra ASPIRE (19) og TOUMALINE-MM1 (20) studierne, hvor Lenalidomid-Dexamethason blev anvendt som kontrol-behandlingsarme (i TOUMALINE-MM1 tillagt placebo). I begge studier rapporterede patienterne uændret global QoL, fysisk funktion, smerte og træthed i follow-up perioden på hhv. 18 og 28 behandlingsserier i forhold til ved behandlingsstart. Compliance i TOUMALINE-MM1 var i de sidste behandlingsserier meget lav.

Lenalidomid er på grund af alvorlig risiko for teratogen effekt omfattet af et risiko minimeringsprogram

Lenalidomid-Dexamethason (High dose) (Evidens 1b)

Tabl. Lenalidomid 25 mg dag 1-21; i kombination med

Tabl. Dexamethason 40 mg dag 1-4, 9-12 og 17-20

Behandlingen gentages hver 4. uge

Efter de første 4 serier kan dexamethason dosis reduceres til 40 mg dag 1-4

Behandlingen fortsættes til sygdomsprogression eller intolabel toxicitet

Lenalidomid-Dexamethason (Low dose) (Evidens 1b)

Tabl. Lenalidomid 25 mg dag 1-21; i kombination med

Tabl. Dexamethason 40 mg dag 1, 8, 15 og 22

Behandlingen gentages hver 4. uge

Behandlingen fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet

Dosis modifikation se bilag 1

Tromboseprofylakse i henhold til bilag 2

Pomalidomid

Pomalidomid tilhører gruppen af immunmodulerende stoffer.

I et fase 3 studie (MM-003) deltog 455 myelomatosepatienter med sygdomsprogression og refraktær eller relaps og refraktær sygdom. Patienterne var tidligere behandlet med mindst to serier med Lenalidomid og Bortezomib, eller intolerante overfor Bortezomib. Patienterne blev randomiseret 2:1 til Pomalidomid-Dexamethason (PD) eller Dexamethason monoterapi (D) (21). Ved sygdomsprogression eller efter primære endemål (PFS) var nået, fortsatte 50 % af patienterne behandlet med Dexamethason monoterapi med Pomalidomid som 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) og varigheden af respons (DOR) for de patienter der opnåede mindst et partielt respons var henholdsvis 7,0 mdr. vs. 6,1 mdr. for PD og D. Ved median follow-up på 15,4 måneder blev der fundet signifikant længere PFS på 4,0 vs 1,9 måneder (HR 0,50; $p < 0,001$) og OS på 13,1 vs 8,1 måneder (HR 0,72; $p = 0,009$) for PD vs D (22).

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.

I en subgruppe analyse blev patienterne inddelt i en gruppe med moderat nedsat nyrefunktion (creatinin clearance ≥ 30 ml/min og < 60 ml/min) og i en gruppe med normal nyrefunktion (creatinin clearance ≥ 60 ml/min). Der var ingen signifikant øgning i ophør af behandling, dosismodifikation og AE i gruppen med moderat nyrepåvirkning (23).

Den indrapporterede HRQoL i PD gruppen over de 10 behandlingsserier, hvor patienterne blev fulgt ift. QoL, viste en gennemsnitlig uændret træthed, global QoL, fysisk funktion og en mindre forbedring i smerte i forhold til behandlingsstart (24).

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

Pomalidomid-Dexamethason (Evidens 1b)

Tabl. Pomalidomid 4 mg dag 1-21; i kombination med

Tabl. Dexamethason 40 mg dag 1, 8, 15 og 22

Behandlingen gentages hver 4. uge

Behandlingen fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet

Dosis modifikation se bilag 1

Tromboseprofylakse i henhold til bilag 2

I et randomiseret fase 2 studie blev inkluderet 70 Lenalidomid refraktære patienter som havde modtaget mindst to tidligere behandlinger. Patienterne blev randomiseret til Pomalidomid-Dexamethason (PD) eller Cyclofosfamid-Pomalidomid-Dexamethason (CPD), hvor Cyclofosfamid blev administreret peroralt 400 mg dg 1, 8 og 15 i en 28-dags cyklus (25). Der var bedre ORR i CPD gruppen på 64,7 % sammenlignet med PD gruppens 38,9 % ($p=0,0355$). Den mediane PFS var i PD gruppen 4,4 måneder og i CPD gruppen 9,5 måneder ($p=0,106$). Den mediane OS var 16,8 måneder for PD gruppen og endnu ikke nået for patienterne i CPD gruppen. Der blev primært set hæmatologisk toxicitet, som ikke var signifikant forskellig i de to grupper.

Der foreligger ligeledes et randomiseret fase 2 studie med Elotuzumab og Pomalidomid. Dette er omtalt under Elotuzumab.

Thalidomid

Thalidomid tilhører gruppen af immunmodulerende stoffer. Virkningsmekanismen er kompleks og endnu ikke fuldt belyst. Den involverer mekanismer som nedregulering af de inflammatoriske cytokiner IL-6 og TNF- α , stimulation af NK-celler, nedreguleret ekspression af adhæsionsmolekyler og hæmning af angiogenese.

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 (26). I studiet indgik i alt 400 patienter. 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 %. 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 (27). I studiet indgik 499 patienter. 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. 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 myelomatose patienter med progression og Melphalan refraktær sygdom (28). Det var estimeret, at 300 patienter skulle indgå i studiet, men på grund af dårlig rekruttering lukkede studiet efter inklusion af 131 patienter. Der var ingen forskel i respons rate (\geq partiel respons), PFS og OS. Men tid til respons var kortere for patienter behandlet med VD.

Neurotoksicitet var hyppigere hos patienter behandlet med VD (grad 1-4, sensorisk neuropati 25 % vs 42 %, motorisk neuropati 13 % vs 19 % og neuropatisk smerte 8 % vs 33 %). Tolkning af indrapporteret helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) i de to behandlingsarme er vanskelig, da studiet var designet med cross-over (hhv. 52 % og 58 %). Patienterne i begge grupper rapporterede en stabil gennemsnitsscore for træthed, smerte og fysisk funktion over de 52 ugers follow-up. Patienterne, der var allokeret til VD ved randomisering rapporterede aftagende global QoL og øget søvnbesvær i samme periode, hvorimod patienterne allokeret til TD rapporterede stabil global QoL og uændret søvnbesvær.

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 (29). Der deltog 269 patienter i studiet. Patienter behandlet med VTD havde bedre respons rate, længere TTP, længere PFS men der var ingen forskel i 24 mdrs. overlevelse. Toksicitet som perifer neuropati og trombocytopeni var hyppigere i VTD gruppen, mens der ikke var forskel på hyppigheden af f. eks. forstoppelse, tromboemboli og træthed. Henholdsvis 9 % og 28 % af patienter i TD og VTD gruppen ophørte med behandlingen på grund af toksicitet.

Thalidomid er på grund af alvorlig risiko for teratogen effekt omfattet af et risiko minimeringsprogram.

Thalidomid-Dexamethason (Evidens 1b)

Tabl. Thalidomid 50-100 mg dagligt til natten, i kombination med

Tabl. Dexamethason 40 mg dag 1-4

Behandling med Dexamethason gentages hver 2., 3. eller 4 uge

Behandlingsvarighed til stabil/plateau fase i mindst 2 måneder Dosis modifikation se bilag 1

Tromboseprofylakse i henhold til bilag 2

Proteasomhæmmere

Bortezomib

Bortezomib hæmmer specifikt aktiviteten af S26 proteasomet. Det medfører øget apoptose og hæmmer vækst af myelomceller. Bortezomib udviser synergistisk effekt med flere typer cytostatika.

I APEX studiet blev 669 patienter, med relaps af myelomatose og tidligere behandlet med 1 til 3 behandlingsregimer, behandlet med Bortezomib eller Dexamethason (30,31). 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.

Tidligere behandlings regimer havde ingen betydning for den overlegne effekt af Bortezomib i forhold til Dexamethason (32). En subgruppe analyse 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 (33).

Data fra APEX studiet er også blevet analyseret med henblik på betydningen af nyreinsufficiens og effekt af Bortezomib (34). 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.

Mht. HRQoL indrapporterede begge behandlingsgrupper i APEX studiet en gennemsnitlig forringelse af global QoL i løbet af de 52 ugers follow-up med mindst fald i gennemsnitlig score for de patienter der blev behandlet med Bortezomib (35).

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 (36,37). 646 patienter blev inkluderet i studiet. 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-tarm symptomer. Ligeledes var hyppigheden af stomatit og hand-foot syndrom højere i V-PLD gruppen.

En subgruppe analyse 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 (38).

En samlet analyse af to fase II undersøgelser (SUMMIT og CREST) har vist øget effekt af Bortezomib ved tillæg af Dexamethason med stigning i responsrate fra 27 % til omkring 50 % (39). Patient indrapporteret HRQoL for global QoL er ikke dokumenteret forringet ved tillæg af Dexamethason til Bortezomib (40). Brug af Dexamethason er derfor i dag standard ved behandling med Bortezomib.

Bortezomib er primært anvendt med en intravenøst formulering, men et fransk studie af Moreau (41,42) har vist at toksiciteten, specielt neurotoksiciteten, er mindre ved anvendelse af en subkutan formulering.

Bortezomib-Dexamethason (Evidens 1b)

Bortezomib 1,3 mg/m² s.c. dag 1, 4, 8 og 11; i kombination med

Tabl. Dexamethason 20 mg dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12

Behandlingen gentages hver 3. uge

Der gives oftest 6-9 serier

Dosis modifikation se bilag 1

Herpes zoster profylakse med tabl. aciclovir 400 mg x 2 i op til 3 mdr. efter afsluttet behandling

Carfilzomib

Carfilzomib er en proteasom hæmmer, som gives intravenøst.

I et fase 3 studium, ASPIRE studiet, blev 792 patienter randomiseret 1:1 til Lenalidomid + Dexamethason +/- Carfilzomib (43). Patienter blev behandlet til sygdomsprogression, dog kun med Carfilzomib i de første 18 cyklusser. Patienterne var tidligere behandlet med 1-3 regimer. Primær endpoint var PFS, som var 26,1 måneder i Carfilzomib gruppen og 16,6 måneder i kontrol gruppen (Hazard Ratio 0,66 (95 % CI 0,55;0,78, $p < 0,001$). Sekundær endpoint var OS som var 48,3 måneder i Carfilzomib gruppen og 40,4 måneder i kontrolgruppen, således en forlænget overlevelse i Carfilzomib gruppen på 7,9 måneder (Hazard Ratio 0,79; 95 % CI, 0,67;0,95, $p = 0,0045$) (44). Median OS var længere for patienter behandlet for første relaps (11,4 måneder) ift. 6,5 måneder for behandling af ≥ 2 relapse, begge til Carfilzomib gruppens fordel.

Overall responsrate og dybden af respons var generelt højere i Carfilzomib gruppen. Varigheden af behandling var kortere i kontrol gruppen (57 vs. 88 uger), mens der ikke var forskel på de to grupper i antal patienter der ophørte med behandlingen på grund af toksicitet. Hyppigheden af bivirkninger \geq grad 3 var 83,7 % og 80,7 % i henholdsvis Carfilzomib og kontrol gruppen. Hyppigere bivirkninger i Carfilzomib end i kontrol gruppen var hypokaliæmi, hoste, øvre luftvejsinfektion, diarré, feber, hypertension, trombocytopeni, nasopharyngit og muskelkrampe. Andre specifikke bivirkninger var åndenød og hjertesvigt.

Den indrapporterede helbredsrelateret QoL i Carfilzomib-Lenalidomid-Dexamethason gruppen var stabil i follow-up perioden på 18 cykler for global QoL og udvalgte sygdomssymptomer (19).

Lenalidomid er på grund af alvorlig risiko for teratogen effekt omfattet af et risiko minimeringsprogram.

Carfilzomib-Lenalidomid-Dexamethason (Evidens 1b)

Inf. Carfilzomib 20 mg/m² iv. dag 1 og 2, herefter 27 mg/m² iv. dag 8, 9, 15 og 16 i serie 1, 27 mg/m² iv. dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 i serie 2 til 12 og 27 mg/m² iv. dag 1, 2, 15 og 16 i serie 13 til 18

Tabl. Lenalidomid 25 mg dagligt dag 1-21 af 28 dage

Tabl. Dexamethason 40 mg dag 1, 8, 15 og 22

Behandlingen gentages hver 4. uge og fortsættes til sygdomsprogression eller intolabel toksicitet

Dosis modifikation se bilag 1

Tromboseprofylakse i henhold til bilag 2

Herpes zoster profylakse med tabl. aciclovir 400 mg x 2 i op til 3 mdr. efter afsluttet behandling

I et andet fase 3 studium (ENDEAVOR) blev 929 patienter randomiseret 1:1 til Carfilzomib + Dexamethason eller Bortezomib + Dexamethason (45). Bortezomib blev givet subkutant eller intravenøst. Patienter blev behandlet til sygdomsprogression, intolabel toksicitet eller tilbagetrækning af samtykke. Patienterne var tidligere behandlet med 1-3 regimer.

Primær endpoint var PFS, som var 18,7 måneder i Carfilzomib gruppen og 9,4 måneder i Bortezomib gruppen (Hazard Ratio 0,53 (95 % CI 0,44;0,65, $p < 0,0001$). Længden af PFS hos patienter behandlet med Carfilzomib var uafhængig af om patienterne tidligere havde eller ikke havde været behandlet med Bortezomib. Median

OS var 47,6 måneder i Carfilzomib-gruppen og 40,0 måneder i Bortezomib-gruppen (HR 0,791 (95 % CI 0,64-0,96) $p=0,010$) (46).

Overall responsrate og dybden af respons var generelt højere i Carfilzomib gruppen. Varigheden af respons var kortere i Bortezomib gruppen (10,4 måneder versus 21,3 måneder).

Hyppigheden af bivirkninger \geq grad 2 var 48 % og 36 % i henholdsvis Carfilzomib og Bortezomib gruppen. De hyppigste bivirkninger \geq grad 3 var anæmi, hypertension, trombocytopeni og pneumoni. Hyppigheden af \geq grad 2 neuropati var højere i Bortezomib end Carfilzomib gruppen (32 % versus 6 %, $p<0,0001$). Andelen af patienter der ophørte med behandlingen på grund af toksicitet var 16,2 % i Bortezomib gruppen og 14,3 % i Carfilzomib gruppen (47)

Der var ikke en klinisk betydende forskel i den patient-rapporteret livskvalitet mellem de to behandlingsgrupper, men en statistisk signifikant forskel til fordel for Carfilzomib-gruppen med mindre træthed, smerte, bivirkninger og perifer neuropati (48).

Carfilzomib-Dexamethason (Evidens 1b)

Inf. Carfilzomib 20 mg/m² iv. dag 1 og 2, herefter 56 mg/m² iv. dag 8, 9, 15 og 16 i serie 1, herefter 56 mg/m² iv. dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16

Tabl. Dexamethason 20 mg dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23

Behandlingen gentages hver 4. uge og fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet

Dosis modifikation se bilag 1

Herpes zoster profylakse med tabl. aciclovir 400 mg x 2 i op til 3 mdr. efter afsluttet behandling

Ixazomib

Ixazomib er en peroral proteasom hæmmer.

TOURMALINE-MM1 studiet er et randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet fase III studie med inklusion af i alt 722 patienter med recidiveret eller refraktær myelomatose, der havde modtaget 1-3 tidligere behandlinger (49). Patienterne blev randomiseret (1:1) til enten Ixazomib kombineret med Lenalidomid-Dexamethason (360 patienter) eller placebo kombineret med Lenalidomid-Dexamethason (362 patienter). Grundstammen i begge behandlingsgrupper var 4-ugers serier med tablet Lenalidomid 25 mg givet dagligt dag 1 til 21, og tablet Dexamethason 40 mg givet dag 1, 8, 15, og 22.

I tillæg hertil enten tablet Ixazomib 4 mg på dag 1, 8 og 15 eller placebo. Behandlingen fortsatte til progression eller intolerable bivirkninger.

Median alderen i patientgruppen var 66 år (range 30-91). Fordelingen af antallet af tidligere behandlinger var 61 %, 29 % og 10 % for henholdsvis 1, 2 og 3 tidligere behandlinger.

Det primære effektmål i studiet var progressionsfri overlevelse (PFS). Den median PFS var længere i Ixazomibgruppen end i kontrolgruppen: 20,6 måned vs. 14,7 måned, hazard ratio (HR) 0,74 (95 % CI: 0,59 – 0,94, $P=0,01$). Ved analyse af den samlede overlevelse efter median 23 måneders follow-up var der ingen forskel mellem grupperne. Den mediane overlevelse var ikke nået i nogen af grupperne. 81 patienter var døde i Ixazomib gruppen og 90 i placebo-gruppen. Overlevelses analysen var dog alene en interim opgørelse, idet antallet af events alene var 35 % af det planlagte for en adekvat overlevelses analyse.

Alle præspecificerede subgrupper opnåede ligeledes bedre PFS i Ixazomibgruppen. Patienter med cytogenetisk høj-risiko sygdom fik forbedret den mediane PFS fra 9,7 måneder til 21,4 måneder (HR 0,54).

Både andelen af patienter der opnåede respons såvel som omfanget af responset var højere i Ixazomib gruppen. ORR 78 % (95 % CI: 74-83) vs. 72 % (95 % CI: 67-76), $P=0,04$, CR 12 % (95 % CI: 9-15) vs. 7 % (95 % CI: 4-10), $P=0,02$, \geq VGPR 48 (95 % CI: 43-53) vs. 39 % (95 % CI: 34-44), $P=0,01$.

Hyppigheden af \geq grad 3 bivirkninger var 74 % i Ixazomib gruppen og 69 % i placebo gruppen.

Trombocytopeni \geq grad 3, udslet og gastrointestinale bivirkninger forekom hyppigere i Ixazomib gruppen.

Perifer neuropati blev observeret hos 27 % af patienterne i Ixazomib gruppen og 22 % af placebo gruppen, mens grad 3 neuropati var 2 % i begge grupper.

For de undersøgte helbredsrelaterede livskvalitets domæner rapporterede patienterne en uændret livskvalitet på nær patienterne der blev behandlet med i Ixazomib rapporteret tiltagende diare (20).

Lenalidomid er på grund af alvorlig risiko for teratogen effekt omfattet af et risiko minimeringsprogram.

Ixazomib-Lenalidomid-Dexamethason (Evidens 1b)

Tab. Ixazomib 4 mg dag 1, 8 og 15

Tabl. Lenalidomid 25 mg dagligt dag 1-21 af 28 dage

Tabl. Dexamethason 40 mg dag 1, 8, 15 og 22

Behandlingen gentages hver 4. uge og fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet

Dosis modifikation se bilag 1

Tromboseprofylakse i henhold til bilag 2

Herpes zoster profylakse med tabl. aciclovir 400 mg x 2 i op til 3 mdr. efter afsluttet behandling

Monoklonale antistoffer

Elotuzumab

Elotuzumab er et monoklonalt antistof mod signaling lymphocytic activation molecule F7 (SLAMF7).

I et fase 3 studium blev 646 patienter randomiseret 1:1 til Lenalidomid + Dexamethason +/- Elotuzumab (50).

Patienter blev behandlet til sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller tilbagetrækning af samtykke.

Patienterne var tidligere behandlet med 1-3 regimer.

Primær endpoint var PFS og OS. PFS var 19,4 måneder i Elotuzumab gruppen og 14,9 måneder i kontrol gruppen (Hazard Ratio 0.71 (95 % CI 0,59;0,86, $p<0,004$). Median OS er 48,3 måneder i Elotuzumab-gruppen og 39,6 måneder i kontrol gruppen (HR 0,78 (95 % CI 0,63-0,96)) (51,52).

Overall responsrate var højere i Elotuzumab gruppen, men responset var mindre dybt idet færre patienter opnåede CR. Det overvejes om Elotuzumab giver anledning til interferens i forbindelse med analyse af M-komponent.

Varigheden af behandling var kortere i kontrol gruppen (12 vs 17 måneder). Alvorlige bivirkninger (ingen gradering) blev rapporteret hos henholdsvis 65 % og 57 % af patienterne i Elotuzumab og kontrol gruppen.

Hyppige bivirkninger i de to grupper var lymfopeni, neutropeni, træthed og pneumoni.

Der blev ikke fundet statistisk signifikante forskelle i livskvaliteten i de to grupper bedømt på EORTC QLQ-C30, og patienterne i begge grupper rapportere uændret HRQoL under behandlingen (53).

Lenalidomid er på grund af alvorlig risiko for teratogen effekt omfattet af et risiko minimeringsprogram.

Elotuzumab-Lenalidomid-Dexamethason (Evidens 1b)

Inf. Elotuzumab 10 mg/kg iv. dag 1, 8, 15 og 22 i de to første serier, herefter dag 1 og 15.

Tabl. Lenalidomid 25 mg dagligt dag 1-21 af 28 dage

Tabl. Dexamethason 40 mg dag 1, 8, 15 og 22

På dage med Elotuzumab infusion gives Dexamethason som 8 mg iv. og 28 mg po. Se SPC for profylakse til og retningslinje for infusionsrelateret toksicitet.

Behandlingen gentages hver 4. uge og fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet

Dosis modifikation se bilag 1

Tromboseprofylakse i henhold til bilag 2

I et randomiseret fase 2 studie blev 117 patienter randomiseret til pomalidomid-Dexamethason +/- Elotuzumab 10 mg/kg dag 1, 8, 15 og 22 i cyklus 1 og 2 og herefter 20 mg dag 1 i hver cyklus (54). Patienter havde modtaget median 3 (2-8) tidligere behandlinger.

PFS var 10,3 måneder i Elotuzumab gruppen mod 4,7 måneder i kontrol gruppen (HR 0,54 (95 % confidence interval 0,34-0,86); p=0,008). De hyppigste grad ≥ 3 bivirkninger var neutropeni (13 % i Elotuzumab gruppen vs 27 % i kontrol gruppen), anæmi (10 % vs 20 %) og hyperglycæmi (8 % vs 7 %). Infusions relateret reaktioner forekom i Elotuzumab gruppen hos 5 %.

Regimet er ikke godkendt i Danmark (December 2018).

Daratumumab

Daratumumab er et monoklonalt antistof mod CD38.

Der foreligger et fase II studie omhandlende behandling med Daratumumab monoterapi (55). Der indgik 148 patienter, hvor 34 % var 65 til <75 år og 11 % ≥ 75 år. Patienterne var tidligere behandlet med gennemsnitlig 5 tidligere behandlingsregimer, 80 % var tidligere behandlet med højdosis Melphalan med stamcelle støtte, 99 % med Lenalidomid, 99 % med Bortezomib og 82 % var refraktær for Lenalidomid og Bortezomib. I studierne blev patienterne behandlet med Daratumumab monoterapi frem til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet.

Patienter behandlet med Daratumumab monoterapi havde en respons rate (\geq partiel respons) på 31,1 % og PFS på 3,7 mdr. (95 % CI: 2,8-4,6). Ved studiets opfølgelse (9,3 mdr. follow-up) var medianen for samlet overlevelse endnu ikke nået. Med ved et senere cut-off i forbindelse med en safety-opdatering, fandtes en median OS for Daratumumab monoterapi på 17,5 mdr. (95 % CI: 13,7 – ikke nået).

Fem (4,7 %) af de 106 patienter som blev behandlet med Daratumumab monoterapi stoppede behandlingen pga. bivirkninger relateret til lægemidlet. De hyppigste \geq grad 3 bivirkninger var anæmi, trombocytopeni, neutropeni, fatigue og rygsmerter.

Daratumumab monoterapi (Evidens 1c)

Inf. Daratumumab 16 mg/kg iv. dag 1, 8, 15 og 22 i serie 1 og 2, dag 1 og 15 i serie 3, 4, 5 og 6, herefter dag 1 i hver serie

Se SPC for profylakse til og retningslinje for infusionsrelateret toksicitet.

Behandlingen gentages hver 4. uge og fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet

Der er 2 fase III studier hvor Daratumumab gives i kombination med henholdsvis Lenalidomid-dexamethason (POLLUX) eller Bortezomib-dexamethason (CASTOR) (56,57).

POLLUX er et randomiseret, fase III studie med inklusion af i alt 569 patienter med recidiveret eller refraktær myelomatose, der har modtaget mindst én tidligere behandling (56,58). Patienterne blev randomiseret (1:1) til enten Daratumumab kombineret med Lenalidomid og Dexamethason (286 patienter) eller Lenalidomid og Dexamethason (283 patienter).

Grundstammen i begge behandlingsgrupper var 4-ugers serier med peroralt 25 mg Lenalidomid givet dagligt dag 1 til 21, og peroralt 40 mg Dexametason givet ugentligt på dag 1, 8, 15 og 22. I tillæg blev der intravenøst administreret Daratumumab (16 mg/kg) til Daratumumab-gruppen ugentlig i 8 uger, efterfulgt af hver 2. uge i de efterfølgende 16 uger og derefter hver 4. uge.

I begge grupper behandling indtil progression, ikke-acceptabelt niveau af bivirkninger, tilbagetrukket samtykke eller død. Det primære endepunkt i studiet var PFS.

Median antallet af tidligere behandlinger i patientgruppen var 1 (1-11), 63,3 % af patienterne var tidligere behandlet med stamcelle transplantation, 85,6 % med proteasomhæmmer og 55,2 % med immunmodulerende behandling.

Overordnet er der en signifikant forbedret median PFS (DRd vs Rd): NE vs 17,5 måneder (HR: 0,41 (95 % CI: 0,31-0,53); $p < 0,0001$), 12-måneders PFS-rate (DRd vs Rd): 83,2 % vs 60,1 % og 24-måneders PFS-rate 68,0 % vs 40,9 %.

Andelen af patienter, der opnåede respons var højere med DRd (vs. Rd), ORR 92,9 % vs 76,4 % ($P < 0,0001$), \geq VGPR 78,6 % vs 47,8 % ($P < 0,0001$), \geq CR 51,2 % vs 21,0 % ($P < 0,0001$).

De hyppigste \geq grad 3 bivirkninger var neutropeni, neutropen feber, anæmi, trombocytopeni, lymfopeni, diarre, fatigue og pneumoni. Bivirkninger som medførte ophør af behandling var ens i de to grupper (12,0 % i DRd gruppen vs 12,8 % i Rd gruppen).

Der var ingen forværring i HRQoL ved tillæg af Daratumumab til Lenalidomide-Dexamethason og patienterne i begge grupper rapportere uændret HRQoL under behandlingen (58).

Lenalidomid er på grund af alvorlig risiko for teratogen effekt omfattet af et risiko minimeringsprogram

Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason (Evidens 1b)

Inf. Daratumumab 16 mg/kg iv. dag 1, 8, 15 og 22 i de to første serier, dag 1 og 15 i 4 serier, herefter dag 1 i de efterfølgende serier

Tabl. Lenalidomid 25 mg dagligt dag 1-21 af 28 dage

Tabl. Dexamethason 40 mg dag 1, 8, 15 og 22

Se SPC for profylakse til og retningslinje for infusionsrelateret toksicitet.

Behandlingen gentages hver 4. uge og fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet

Dosis modifikation se bilag 1

Tromboseprofylakse i henhold til bilag 2

CASTOR er et randomiseret, fase III studie med inklusion af i alt 498 patienter med recidiveret eller refraktær myelomatose, der har modtaget mindst én tidligere behandling (57,59). Patienterne blev randomiseret (1:1) til enten Daratumumab kombineret med Bortezomib og Dexamethason (DVd) (251 patienter) eller Bortezomib og Dexamethason (Vd) (247 patienter).

Grundstammen i begge behandlingsgrupper var 8 behandlingsserier med Bortezomib á hver 3-ugers varighed (over 24 uger) med subkutan injektion eller intravenøs infusion af Bortezomib i en dosis på 1,3 mg/m² på dag 1, 4, 8 og 11, og peroral eller intravenøs infusion 20 mg Dexamethason givet på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i hver behandlingsserie. I tillæg blev der intravenøst administreret Daratumumab (16 mg/kg) til Daratumumab-gruppen ugentligt i 9 uger, efterfulgt af hver 3. uge i de efterfølgende 15 uger og derefter hver 4. uge.

Behandling indtil progression, ikke-acceptabelt niveau af bivirkninger, tilbagetrukket samtykke eller død.

Antallet af tidligere behandlinger var: 1 (47,2 %), 2 (28,9 %), 3 (13,9 %) og >3 (10 %). Median antallet af tidligere behandlinger var 2 [1-10]. 61,2 % af patienterne var tidligere behandlet med stamcelle transplantation, 68,5 % med en proteasomhæmmer og 75,7 % med en immunmodulerende behandling.

Det primære endepunkt i studiet var progressionsfri overlevelse (PFS). Der er en signifikant forbedret median PFS (DVd vs Vd): 16,7 måneder vs 7,1 måneder (HR: 0,31 [95 % CI: 0,24-0,39], p< 0,0001) og 12-måneders PFS-rate (DVd vs Vd): 60,7 % vs 26,9 %.

Både andelen af patienter, der opnåede respons såvel som dybden af responset var højere med DVd (vs. Vd): ORR 83,8 % vs 63,2 % (P<0,0001), ≥VGPR 62,1 % vs 29,1 % (P<0,0001), ≥CR 28,8 % vs 9,8 % (P<0,0001).

De hyppigste ≥ grad 3 bivirkninger var trombocytopeni, anæmi, neutropeni, lymfopeni, pneumoni, hypertension og perifer neuropati. Ophør af behandling grundet bivirkninger var ens i de to grupper (D-Vd: 9,5 %, Vd: 9,3 %).

Der var ingen forværring i HRQoL ved tillæg af Daratumumab til Bortezomib-Dexamethason, og patienterne i begge grupper rapportere uændret HRQoL under behandlingen (59).

Daratumumab-Bortezomib-Dexamethason (Evidens 1b)

Inf. Daratumumab 16 mg/kg iv. dag 1, 8 og 15 i de tre første serier, dag 1 i de efterfølgende 6 serier, herefter dag 1 hver 4 uge

Inj. Bortezomib 1,3 mg/m² s.c. dag 1, 4, 8 og 11

Tabl. Dexamethason 20 mg dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12

Se SPC for profylakse til og retningslinje for infusionsrelateret toksicitet.

Behandling med Bortezomib-Dexamethason gentages hver 3. uge i 9 serier, herefter fortsætter behandling alene med Daratumumab hver 4. uge til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet

Dosis modifikation se bilag 1

Herpes zoster profylakse med tabl. aciclovir 400 mg x 2 i op til 3 mdr. efter afsluttet behandling

Histon deacetylase hæmmer

Panobinostat

Panobinostat er en oral pan-deacetylase inhibitor.

I et fase 3 studium (PANORAMA 1) blev 768 patienter randomiseret 1:1 til Bortezomib (iv) + Dexamethason + Panobinostat eller Placebo (60,61). Patienter blev behandlet i 12 cyklusser (i alt 48 uger) og var tidligere behandlet med 1-3 regimer. Primær endpoint var PFS, som var henholdsvis 11,99 måneder i Panobinostat gruppen og 8,08 måneder i placebo gruppen (Hazard Ratio 0,63 (95 % CI 0,52;0,76, p<0,0001). Sekundær endpoint var OS. Median OS var 40,3 måneder i Panobinostat gruppen og 35,8 måneder i placebo gruppen (Hazard Ratio 0,94 (95 % CI 0,78-1,14), p=0,54)

Der var ingen forskel i overall responsrate, men dybden af respons var højere i Panobinostat gruppen.

Varigheden af behandling var kortere i Panobinostat gruppen, hvor 34 % af patienter ophørte med behandlingen på grund af toksicitet (kun 17 % af patienterne i placebo gruppen). Grad 3-4 bivirkninger sås hos 96 % og 82 % af patienterne i henholdsvis Panobinostat og placebo gruppen. De hyppigste grad 3-4 bivirkninger i Panobinostat gruppen var diarré (25 %), asteni/fatigue (24 %), kvalme (5 %) og opkastning (7 %).

En subgruppe af patienter fra PANORAMA 1 studiet er analyseret (62). Subgruppen bestod af patienter med mindst to forudgående behandlingsregimer, herunder med Bortezomib og en immunmodulator. Subgruppen bestod i alt 147 patienter og udgjorde 19 % af patienterne i PANORAMA 1 studiet. I subgruppen indgik 73 fra Panobinostat gruppen og 74 fra placebo gruppen.

I subgruppen var median PFS forlænget med 7,8 måned i Panobinostat gruppen sammenlignet med placebo gruppen, 12,5 måned (95 % CI, 7,3 - 14,0) vs 4,7 måned (95 % CI, 3,7 - 6,1); hazard ratio [HR] 0,47; 95 % CI, 0,31 - 0,72).

Fraktionen af patienter, der opnåede nær komplet remission (nCR) eller CR var mere end fordoblet i Panobinostat gruppen sammenlignet med placebo gruppen, 21,9 % (95 % CI, 13,1-33,1) vs 8,1 % (95 % CI, 3,0-16,8).

Der var en trend mod længere varighed af respons i Panobinostat gruppen end i placebo gruppen 11,99 måned (95 % CI, 9,69-13,37) vs 6,97 (95 % CI, 4,86-13,40).

Bivirkninger i subgruppen for henholdsvis Panobinostat og placebo var trombocytopeni 68,1 % vs 44,4 %, diarré 33,3 % vs 15,1 %.

Med hensyn til patientkarakteristika i subgruppe analysen var der en skævhed mellem Panobinostat gruppen og placebo gruppen med dårligere prognostika hos patienterne i placebo gruppen, performance status ≥ 1 : 44 % i Panobinostat gruppen vs 61 % i placebo gruppen, andel patienter med relaps og refraktær myelomatose: 47 % i Panobinostat gruppen vs 58 % i placebo gruppen.

Vurdering af livskvaliteten ved EORTC QLQ-C30 er begrænset af et lavt antal besvarede spørgeskemaer i hver gruppe. Global QoL faldt initialt under behandling i Panobinostat gruppen de første 24 uger, forblev herefter stabil de næste 24 uger og ved 48 uger var der ingen forskel mellem de to grupper (63).

Panobinostat er godkendt til denne subgruppe af patienter som er behandlet med mindst to forudgående behandlingsregimer, herunder med Bortezomib og en immunmodulator (Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid).

Panobinostat-Bortezomib-Dexamethason (Evidens 1b)

Tabl. Panobinostat 20 mg dag 1, 3, 5, 8, 10 og 12

Inj. Bortezomib 1,3 mg/m² sc. dag 1, 4, 8 og 11

Tabl. Dexamethason 20 mg dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12

Gentages hver 3. uge til i alt 8 serier

Hos patienter med klinisk respons gives yderligere 4 serier af 3 ugers varighed hvor dosis af Bortezomib reduceres til dag 1 og 8, og Dexamethason reduceres til dag 1-2 og 8-9

Dosis modifikation se bilag 1

Herpes zoster profylakse med tabl. aciclovir 400 mg x 2 i op til 3 mdr. efter afsluttet behandling

Et randomiseret fase 3 studie fandt ingen forbedring i PFS ved tillæg af vorinostat til velcade (64).

Andre behandlinger

Bendamustin

Bendamustin er et alkylerende, antineoplastisk middel, hvor virkningen er baseret på krydsbindinger mellem DNA-enkelt- og dobbeltstrengene gennem alkylering. Herved forringes DNA matrixfunktion, syntese og reparation.

Bendamustin i kombination med prednisolon er anvendt i en fransk undersøgelse til patienter, der havde refraktær sygdom eller relaps efter tidligere behandling med en alkylator, steroid, bortezomib og IMiDs (enten thalidomid eller lenalidomid). Studiet inkluderer 110 patienter, responsraten (\geq partielt respons) var 30 %. Median tid til progression og overlevelse var henholdsvis 9,3 og 12,4 måneder (65).

Et engelsk fase II studie med kombination af Bendamustin-Thalidomid-Dexamethason til 65 relaps og refraktære patienter har vist en responsrate (>PR) på 42 %, PFS 6,5 måneder og OS 10,6 måneder (66).

Patientværdier og –præferencer

Beslutningen om valg af behandling og dosis af denne bør foregå i dialog med patienten, da den indbefatter overvejelser om balancen mellem effekt, bivirkninger og livskvalitet.

Her kan forhold som administrationsvej spille ind. Subkutan og intravenøs behandlingsregime kræver hyppigere fremmøde end perorale behandlinger.

Rationale

Hos patienter med relaps/progression af myelomatose foreligger en række behandlingsmuligheder fra en gentagelse af den primære behandling til valg af et andet regime. Denne rekommandation skal ses som en anbefaling for størstedelen af myelomatose patienter med relaps/progression efter primær behandling. Der kan være individuelle hensyn som den behandlende læge må tage.

Behandling ved 1. Relaps/progression

Der foreligger ingen randomiserede studier der direkte sammenligner behandlingsmulighederne ved 1. relaps/progression.

Til patienter med sent relaps/progression efter HDT (>18 måneder) bør et nyt HDT forløb overvejes (67(5),68(1b)). Alder, ko-morbiditet, funktionsniveau og tidligere bivirkninger til HDT skal indgå i denne vurdering. Der foreligger ingen data omkring den optimale cytoreduktive behandling før 2. HDT, men det må overvejes at tage hensyn til patientens eventuelle cytogenetiske forandringer og respons på cytoreduktive behandling før 1. HDT. Konditioneringen er uændret Melphalan.

Tidligt relaps/progression (<18 måneder efter HDT) tyder på resistens overfor Melphalan, og en gentagelse af HDT giver sjældent længerevarende effekt. Næste skridt hos disse patienter er et behandlingsskifte.

Der er ingen randomiserede studier der sammenligner behandlingsmulighederne ved 1. relaps/progression til patienter der ikke er HDT-kandidater. Der foreligger tre netværks meta-analyser (69,70,71)(1a). I de to af analyserne blev studierne vurderet samlet i et netværk og de fandt Daratumumab-Lenalidomid-dexamethason havde størst sandsynlighed for at være det bedste regime, samt at kombinationer af tre lægemidler generelt var mere effektive end 2-stof regimer. I en analyse blev netværket delt i et mindre netværk med Bortezomib - dexamethason, Daratumumab- Bortezomib -dexamethason, Carfilzomib-dexamethason og Panobinostat-Velcade-dexamethason (PaVd) og et netværk med Lenalidomid kombineret med henholdsvis Carfilzomib, Elotuzumab, Daratumumab og Ixazomid. Daratumumab-Lenalidomid-dexamethason og Daratumumab-Bortezomib -dexamethason blev her vurderet at have størst sandsynlighed for at være de bedste regimer.

Medicinerådet har ligeledes lavet netværks meta-analyse og evidensgennemgang, der er beskrevet i medicinerådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose) (72)(1a). OS for Elotuzumab-Lenalidomid- Dexamethason og Carfilzomib-Lenalidomid-Dexamethason var signifikant bedre end for Lenalidomid- Dexamethason, mens HR punktestimaterne var bedst for Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason i netværket med de Lenalidomid holdige regimer, men med stor usikkerhed på resultaterne. Bedømt på PFS var Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason ved indirekte sammenligning signifikant bedre end de øvrige Lenalidomid baserede regimer, dog med en vis usikkerhed. For de Lenalidomid-refraktære patienter blev der ikke fundet forskel i OS mellem Daratumumab-Bortezomib-Dexamethason og Carfilzomib-Dexamethason, men på PFS var Daratumumab-Bortezomib-Dexamethason signifikant bedre end Carfilzomib-Dexamethason ved indirekte sammenligning.

Behandling ved 2. Relaps/progression

Der foreligger ingen randomiserede studier der sammenligner behandlingsmulighederne ved 2. relaps/progression. Vurderingen er foretaget ud fra effektiviteten af regimerne i ovenstående litteratur gennemgang og som konsekvens af anbefalingerne ved 1. relaps.

Ved manglende/ophørt effekt af Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason vil patienterne oftest være refraktære over for Lenalidomid, hvorfor der kan overvejes en proteasom-hæmmer eller et Pomalidomid-holdigt regime. Såfremt patienterne er behandlet med Daratumumab-Bortezomib-Dexamethason ved første relaps er det oftest på baggrund af de allerede her var Lenalidomid refraktære og herudover bliver nogle af patienterne refraktære overfor proteasom-hæmmere under behandlingen.

I Endeavor studiet var PFS og OS signifikant længere for Carfilzomib-Dexamethason sammenlignet med Bortezomib –Dexamethason. Patienterne var tidligere behandlet med 1-3 regimer og i Carfilzomib-Dexamethason gruppen var PFS på 18,7 måneder og OS 47,6 måneder.

I MM-003 blev der fundet signifikant længere PFS på 4,0 vs 1,9 måneder og OS på 13,1 vs 8,1 måneder for Pomalidomid-Dexamethason sammenlignet med Dexamethason. Patienterne var tidligere behandlet med mindst to serier med Lenalidomid og Bortezomib, eller intolerante overfor Bortezomib.

Behandling ved senere relaps/progression

Der foreligger ingen randomiserede studier der sammenligner behandlingsmulighederne ved senere relaps/progression. Vurderingen er foretaget ud fra effektiviteten af regimerne i ovenstående litteratur gennemgang og som konsekvens af anbefalingerne ved 1. og 2. relaps, samt anbefalingerne beskrevet i medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose).

Bemærkninger og overvejelser

Generelt anbefales at patienter med relaps/progression behandles i kliniske protokoller.

4. Referencer

1. Ludwig H, Bolejack V, Crowley J, Blade J, Miguel JS, Kyle RA, et al. Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1599-605.
2. Ocias LF, Larsen TS, Vestergaard H, Friis LS, Abildgaard N, Frederiksen H. Trends in hematological cancer in the elderly in Denmark, 1980-2012. *Acta Oncol*. 2016;55 Suppl 1:98-107.
3. Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Research*. 2011;183:25-35.
4. 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.
5. 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.
6. DMSG årsrapporter www.myeloma.dk .
7. Rajkumar SV, Harousseau J-L, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Vol. 117, *Blood*. Washington, DC; 2011. p. 4691–5.
8. Klausen TW, Gregersen H, Abildgaard N, Andersen NF, Frølund UC, Gimsing P, et al. The majority of newly diagnosed myeloma patients do not fulfill the inclusion criteria in clinical phase III trials. *Leukemia* [Internet]. 2018 Sep 28; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30267010>
9. Durie,B.G., Harousseau,J.L., Miguel,J.S., Blade,J., Barlogie,B., Anderson,K., Gertz,M., Dimopoulos,M., Westin,J., Sonneveld,P. et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006;20:1467-1473.
10. Shaji Kumar, Bruno Paiva, Kenneth C Anderson et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016; 17: e328–46.
11. S. Rajkumar V., Harousseau J.L., Durie B., Anderson K.C., Dimopoulos M., Kyle R., Blade J., Richardson P., Orlovski R., Siegel D., Jagannath S., Facon T., Avet-Loiseau H., Lonial S., Palumbo A., Zonder J., Ludwig H., Vesole D., Sezer O., Munshi N.C., Miguel J.S. and on behalf of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011 117: 4691-4695. Prepublished online February 3, 2011; doi:10.1182/blood-2010-10-299487
12. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America. *NEJM*, 2007, 357:2133-2142.
13. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *NEJM*, 2007, 357:2123-2132.

14. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, Niesvizky R, Attal M, Stadtmauer EA, Petrucci MT, Yu Z, Olesnyckyj M, Zeldis JB, Knight RD, Weber DM. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2009 Nov;23(11):2147-52. doi: 10.1038/leu.2009.147. Epub 2009 Jul 23. PubMed PMID: 19626046.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Stewart AK, Dimopoulos MA, Masszi T, et al. Health-related quality of life from the open-label randomized, phase III ASPIRE trial evaluating carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma. *JCO* 2016 Nov 10;34(32):3921-3930. doi: 10.1200/JCO.2016.66.9648. Epub September 2016. PubMed PMID: 27601539; PubMed
20. Leleu X, Masszi T, Bahlis NJ, Viterbo L, Baker B, Gimsing P, Maisnar V, Samoiloova O, Rosinol L, Langer C, Song K, Izumi T, Cleeland C, Berg D, Lin HM, Zhu Y, Skacel T, Moreau P, Richardson PG. Patient-reported health-related quality of life from the phase III TOURMALINE-MM1 study of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone versus placebo-lenalidomide-dexamethasone in relapse/refractory multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2018 May 4. doi: 10.1002/ajh.25134 (Epub ahead of print)
21. 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. Epub 2009 Oct 21.
22. Dimopoulos MA, Weisel KC, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Moreau P, Banos A, Oriol A, Garderet L, Cavo M, Ivanova V, Alegre A, Martinez-Lopez J, Chen C, Spencer A, Knop S, Bahlis NJ, Renner C, Yu X, Hong K, Sternas L, Jacques C, Zaki MH, San Miguel JF. Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone. *Haematologica*. 2015 Oct;100(10):1327-33. doi: 10.3324/haematol.2014.117077. Epub 2015 Aug 6. PubMed PMID: 26250580; PubMed Central PMCID: PMC4591765.

23. Weisel KC, Dimopoulos MA, Moreau P, Lacy MQ, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Banos A, Oriol A, Alegre A, Chen C, Cavo M, Garderet L, Ivanova V, Martinez-Lopez J, Knop S, Yu X, Hong K, Sternas L, Jacques C, Zaki MH, San Miguel J. Analysis of renal impairment in MM-003, a phase III study of pomalidomide + low - dose dexamethasone versus high - dose dexamethasone in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2016 Jul;101(7):872-8. doi: 10.3324/haematol.2015.137083. Epub 2016 Apr 14. PubMed PMID: 27081177; PubMed Central PMCID: PMC5004467.
24. Song KW, Dimopoulos MA, Weisel KC, Moreau P, Palumbo A, Belch A, et al. Health-related quality of life from the MM-003 trial of pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2015;100(2):e63-7.
25. Baz R, Martin Thomas G, Hui-Yi L, Xiuhua Z, H SK, J CH, et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood [Internet]*. 2016;127(21):2561–8
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster PW, et al. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *NEJM* 2005, 352:2487-2498.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.

35. 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.
36. 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.
37. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, Bladé J, Hajek R, Spencer A, Robak T, Dmoszynska A, Horvath N, Spicka I, Sutherland HJ, Suvorov AN, Xiu L, Cakana A, Parekh T, San-Miguel JF. Final overall survival results of a randomized trial comparing bortezomib plus pegylated liposomal doxorubicin with bortezomib alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer*. 2016 Jul 1;122(13):2050-6. doi: 10.1002/cncr.30026. Epub 2016 May 18. PubMed PMID: 27191689; PubMed Central PMCID: PMC5701574.
38. 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.
39. Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, Berenson JR, Singhal S, Irwin D, Srkalovic G, Schenkein DP, Esseltine DL, Anderson KC; SUMMIT/CREST Investigators. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica*, 2006; 91: 929-934.
40. Dubois D, Dhawan R, van de Velde H, Esseltine D, Gupta S, Viala M, et al. Descriptive and prognostic value of patient-reported outcomes: the bortezomib experience in relapsed and refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(6):976-82.
41. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, Rekhman G, Masliak Z, Robak T, Shubina A, Arnulf B, Kropff M, Cavet J, Esseltine DL, Feng H, Girgis S, van de Velde H, Deraedt W, Harousseau JL. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*. 2011 May;12(5):431-40. Epub 2011 Apr 18.
42. Arnulf B, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, van de Velde H, Feng H, Cakana A, Deraedt W, Moreau P. Updated survival analysis of a randomized phase III study of subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Haematologica*. 2012 Dec;97(12):1925-8. doi: 10.3324/haematol.2012.067793. Epub 2012 Jun 11. PubMed PMID: 22689676; PubMed Central PMCID: PMC3685287.
43. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *NEJM* 2015;372:142-52
44. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak A, et al. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2018:Jco2017765032.

45. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised. Phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016 Jan;17(1):27-38. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00464-7. Epub 2015 Dec 5. PubMed PMID: 26671818.
46. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng WJ, Oriol A, Orlowski RZ, Ludwig H, Facon T, Hajek R, Weisel K, Hungria V, Minuk L, Feng S, Zahlten-Kumeli A, Kimball AS, Moreau P. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Oct;18(10):1327-1337. Epub 2017 Aug 23.
47. Goldschmidt H, Moreau P, Ludwig H, Niesvizky R, Chng WJ, Douglas J, Weisel K, Spencer A, Orlowski RZ, Feng S, Iskander KS, Dimopoulos MA. Carfilzomib-dexamethasone versus subcutaneous or intravenous bortezomib in relapse or refractory multiple myeloma: secondary analysis of the phase 3 ENDEAVOR study. *Leuk Lymphomas* 2018 Jun; 59(6): 1364-1374. Epub 2017 Sep 22.
48. Ludwig H, Moreau P, Dimopoulos MA, et al. Health related quality of life results from the open-label, randomized, phase III endeavor trial evaluating carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood Conference: 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology; San Diego, CA, USA; Dec 3–6, 2016.* abstr 3309.
49. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1621-34
50. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *NEJM* 2015;373:621-31
51. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, Moreau P, Palumbo A, San-Miguel J, Shpilberg O, Anderson K, Grosicki S, Spicka I, Walter-Croneck A, Magen H, Mateos MV, Belch A, Reece D, Beksac M, Bleickardt E, Poulart V, Sheng J, Sy O, Katz J, Singhal A, Richardson P. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *Br J Haematol.* 2017 Sep;178(6):896-905. Epub 2017 Jul 5.
52. Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, Chen C, Zichlin ML, Brun A, Signorovitch JE, Makenbaeva D, Mekan S, Sy O, Weisel K, Richardson PG. Elotuzumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Relapse/Refractory Multiple Myeloma: Extended 4-Year Follow-Up and Analysis of Relative Progression-Free Survival From the Randomized ELOQUENT-2 Trial. *Cancer* 2018 Oct 15; 124(20):4032-4043. Doi: 10.1002/cncr. 31680. Epub 2018 Sep 11.
53. Cella D., McKendrick J., Kudlac A., Palumbo A., Oukessou A, Vij R., Zyczynski T., Davis C.; Impact of elotuzumab treatment on pain and health-related quality of life in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results from the ELOQUENT-2 study. *Ann Hamatol* 2018 Dec; 97(12):2455-2463: doi: 10.1007/s00277-018-3469-4. Epub 2018 Sep 4.
54. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, Leleu X, LeBlanc R, Suzuki K, Raab MS, Richardson PG, Popa MKM, Jou YM, Shelat SG, Robbins M, Rafferty B, San-Miguel J. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for multiple myeloma. *NEJM* 2018 Nov 8; 379(19): 1811-1822. Doi: 10.1056/NEJMoa1805762.

55. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* (London, England). England; 2016 Apr;387(10027):1551–60.
56. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N, Orlowski RZ, Komarnicki M, Suzuki K, Plesner T, Yoon SS, Ben Yehuda D, Richardson PG, Goldschmidt H, Reece D, Lisby S, Khokhar NZ, O'Rourke L, Chiu C, Qin X, Guckert M, Ahmadi T, Moreau P; POLLUX Investigators. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375: 1319-1331. October 6, 2016
57. Antonio Palumbo, M.D., Asher Chanan-Khan, M.D., Katja Weisel, M.D., Ajay K. Nooka, M.D., Tamas Masszi, M.D., Meral Beksac, M.D., Ivan Spicka, M.D., Vania Hungria, M.D., Markus Munder, M.D., Maria V. Mateos, M.D., Tomer M. Mark, M.D., Ming Qi, M.D., Jordan Schechter, M.D., Himal Amin, B.S., Xiang Qin, M.S., William Deraedt, Ph.D., Tahamtan Ahmadi, M.D., Andrew Spencer, M.D., and Pieter Sonneveld, M.D., for the CASTOR Investigators. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375:754-766. August 25, 2016
58. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, White D, Benboubker L, Cook G, Leiba M, Morton J, Ho PJ, Kim K, Takezako N, Moreau P, Kaufman JL, Sutherland HJ, Lalancette M, Magen H, Iida S, Kim JS, Prince HM, Cochrane T, Oriol A, Bahlis NJ, Chari A, O' Rourke L, Wu K, Schechter JM, Casneuf T, Chiu C, Soong D, Sasser AK, Khokhar NZ, Avet-Loiseau H, Usmani SZ. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapse or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica*. 2018 Sep 20. pii: haematol.2018.194282. doi: 10.3324/haematol.2018.194282. [Epub ahead of print]
59. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, Masszi T, Lauri B, Levin MD, Bosi A, Hungria V, Cavo M, Lee JJ, Nooka AK, Quach H, Lee C, Barreto W, Corradini P, Min CK, Scott EC, Chanan-Khan AA, Horvath N, Capra M, Beksac M, Ovilla R, Jo JC, Shin HJ, Sonneveld P, Soong D, Casneuf T, Chiu C, Amin H, Qi M, Thiyagarajah P, Sasser AK, Schechter JM, Mateos MV. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapse or refractory multiple myeloma: updated analyse of CASTOR. *Haematologica*. 2018 Sep 20. pii: haematol.2018.194118. doi: 10.3324/haematol.2018.194118. [Epub ahead of print]
60. San Miguel JF, Hungria VTM, Yoon SS, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicenter, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1195-206
61. San Miguel JF, Hungria VTM, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, Jedrzejczak WW, Gunther A, Nakorn TN, Siritanaratkul N, Schlossman RL, Hou J, Moreau P, Lonial S, Lee JH, Einsele H, Sopala M, Bengoudifa BR, Binlich F, Richardson PG. Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with Panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2016 Nov; 3(11)e506-e515. Doi: 10.1016/S2352-3026(16)30147-8. Epub 2016 Okt 14.
62. Richardson PG, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in relapsed/relapsed and refractory myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood*. 2015 Dec 2. pii: blood-2015-09-665018. [Epub ahead of print]

63. Richardson PG, Schlossman RL, Roy AN, Panneerselvam A, Acharyya S, Sopala M, Lonial S. Patient-reported outcome of multiple myeloma patients treated with panobinostat after ≥ 2 lines of therapy based on the international phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled PANORAMA-1 trial. *Br J Haematol* 2018 Jun; 181(5):628-636. Doi: 10.1111/bjh.15248. Epub 2018 May 2017.
64. Dimopoulos M, Siegel DS, Lonial S, Qi J, Hajek R, Facon T, Rosinol L, Williams C, Blacklock H, Goldschmidt H, Hungria V, Spencer A, Palumbo A, Graef T, Eid JE, Houp J, Sun L, Vuocolo S, Anderson KC. Vorinostat or placebo in combination with bortezomib in patients with multiple myeloma (VANTAGE 088): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet Oncol*. 2013 Oct;14(11):1129-1140. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70398-X. Epub 2013 Sep 19. PubMed PMID: 24055414.
65. Damaj G, Malard F, Hulin C, et al. Efficacy of bendamustine in relapsed/refractory myeloma patients: results from the French compassionate use program. *Leuk Lymphoma*. Epub 2011 Nov 25.
66. Schey S, Brown SR, Tillotson AL, et al. Myeloma UK Early Phase Clinical Trial Network. Bendamustine, thalidomide and dexamethasone combination therapy for relapsed/refractory myeloma patients: results of the MUKone randomised dose selection trial. *Br J Haematol*. 2015 Aug;170(3):336-48. Epub 2015 Apr 20.
67. Giralt S, Garderet L, Durie B, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Sep 30. pii: S1083-8791(15)00641-2. [Epub ahead of print] Review.
68. Cook G, Williams C, Brown JM, et al. High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jul;15(8):874-85. Epub 2014 Jun 16.
69. Botta C, Ciliberto D, Rossi M, Staropoli N, Cucè M, Galeano T, Tagliaferri P, Tassone P. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood Adv*. 2017 Feb 27;1(7):455-466. eCollection 2017 Feb 28.
70. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2017 Apr 20;35(12):1312-1319. Epub 2017 Feb 27. Review.
71. Maise EM, Ainsworth C, Le Moine JG, Ahdesmaki O, Bell J, Hawe E. Comparative Efficacy for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther*. 2018 Mar; 40(3): 480-494.e23. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.01.014. Epub 2018 Feb 28. Review.
72. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose). 2019 Maj. <https://medicinraadet.dk/media/11376/baggrund-for-medicinraadets-behandlingsvejledning-vedr-knoglemarvskræft-myelomatose-vers-10.pdf>
73. 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.

74. Gregersen H, Andersen NF, Klostergaard A, Plesner T, Pedersen PT, Lund T, Preiss B, Nielsen LK, Jensen BA, Helleberg C, Vangsted A, Salomo M, Abildgaard N. diagnostik og behandling af myelomatose, retningslinje 2017 fra Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG)

5. Metode

Retningslinjen er udarbejdet på baggrund af den tidligere retningslinje ” Diagnostik og behandling af myelomatose. Retningslinje 2017 fra Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG)” og Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose) fra 2019.

Litteratursøgning

Desuden er denne suppleret med en litteratursøgning med følgende søgestreng i PubMed:

("multiple myeloma"[All Fields] AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields])) AND "relapsed"[All Fields]

Litteraturgennemgang

Der blev identificeret 190 artikler i PubMed, heraf var 171 efter år 2000. Ved gennemgang på titelniveau blev 65 artikler fundet relevante. Disse er gennemgået på abstract niveau og kunne det ikke på dette afgøres om artiklen var relevant blev det vurderet på fuldtekst niveau.

Efter gennemlæsning af disse artikler er der foretaget yderligt opslag baseret på relevante reference i artiklerne.

Evidensen er vurderet i relation til http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Formulering af anbefalinger

Retningslinjen er udarbejdet på baggrund af den tidligere retningslinje ” Diagnostik og behandling af myelomatose. Retningslinje 2017 fra Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG)”. Forfatterne af dette dokument har tilføjet den evidens, som ikke i forvejen var beskrevet. Anbefalingerne bygger på den foreliggende evidens og har været diskuteret på møde i Dansk Myelomatose Studiegruppe i 2018. Dokumentet er tilføjet enkelte bemærkninger efter publiceringen af medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose) i 2019.

Interessentinvolvering

Der har ikke været andre end læger fra DMSG ind over udarbejdelsen af denne retningslinje.

Høring og godkendelse

Retningslinjen er fremsendt til og godkendt af Dansk Myelomatose Studiegruppe i 2018.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Denne retningslinje indeholder ikke anbefalinger der udløser betydelig merudgift sammenholdt med medicinrådets anbefalinger fra maj 2019.

Behov for yderligere forskning

Der er behov for yderligere forskning på området. Protokolleret behandling bør overvejes generelt og i særdeleshed ved 3. og senere relaps af myelomatose.

Forfattere




- Anja Klostergaard, Afdelingslæge, Blodsygdomme, Aarhus Universitetshospital
Interessekonflikter: Se venligst lægemiddelstyrelsens hjemmeside
- Niels Frost Andersen, Overlæge, Blodsygdomme, Aarhus Universitetshospital
Interessekonflikter: Se venligst lægemiddelstyrelsens hjemmeside
- Lene Kongsgaard Nielsen, Afdelingslæge, Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
Interessekonflikter: Se venligst lægemiddelstyrelsens hjemmeside
- Carsten Helleberg, Overlæge, Hæmatologisk Afdeling, Herlev hospital
Interessekonflikter: Se venligst lægemiddelstyrelsens hjemmeside

6. Bilag

Bilag 1 – Dosismodifikationer

Anbefaling af dosismodifikationer hos ældre myelomatose patienter fra European Myeloma Network (73)

Risk factors
<ul style="list-style-type: none"> • Age over 75 years • Mild, moderate or severe frailty: patients needing help for household tasks and personal care* • Comorbidities: cardiac dysfunction pulmonary dysfunction hepatic dysfunction renal dysfunction

<i>GO-GO</i>	<i>MODERATE-GO</i>	<i>SLOW-GO</i>
No risk factors  DOSE LEVEL 0	At least one risk factor  DOSE LEVEL -1	At least one risk factor plus occurrence of grade 3-4 non- hematologic AE  DOSE LEVEL -2

Agent	DOSE LEVEL 0	DOSE LEVEL -1	DOSE LEVEL -2
Dexamethasone	40 mg/d d 1,8,15,22 / 4 wks	20 mg/d d 1,8,15,22 / 4 wks	10 mg/d d 1,8,15,22 / 4 wks
Melphalan	0.25 mg/kg or 9 mg/m ² d 1-4 / 4-6 wks	0.18 mg/kg or 7.5 mg/m ² d 1-4 / 4-6 wks	0.13 mg/kg or 5 mg/m ² d 1-4 / 4-6 wks
Thalidomide	100 mg/d	50 mg/d	50 mg qod
Lenalidomide	25 mg/d d 1-21 / 4 wks	15 mg/d d 1-21 / 4 wks	10 mg/d d 1-21 / 4 wks
Bortezomib	1.3 mg/m ² twice weekly d 1,4,8,11 / 3 wks	1.3 mg/m ² once weekly d 1,8,15,22 / 5 wks	1.0 mg/m ² once weekly d 1,8,15,22 / 5 wks
Prednisone	60 mg/m ² d 1-4 or 50 mg qod	30 mg/m ² d 1-4 or 25 mg qod	15 mg/m ² d 1-4 or 12.5 mg qod
Cyclophosphamide	100 mg/d d1-21/ 4 wks or 300 mg/m ² /d d 1,8,15 / 4 wks	50 mg/d d 1-21 / 4 wks or 150 mg/m ² /d D 1,8,15 / 4 wks	50 mg qod d 1-21 / 4 wks or 75 mg/m ² /d d 1,8,15 / 4 wks

Bilag 2 – Tromboseprofylakse

Uddrag fra diagnostik og behandling af myelomatose, retningslinje 2017 fra Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG) (74):

American Society of Clinical Oncology (ASCO) guideline 2013 anbefaler at MM patienter behandlet med thalidomid eller lenalidomid i kombination med kemoterapi og/eller dexamethason behandles med ASA eller LMH. Lavrisiko patienter med ASA eller LMH og højrisiko patienter med LMH.

Myelomatose patienter med én eller flere af følgende faktorer har høj risiko for VTE:

- ☐ Høj dosis dexamethason (risiko for VTE øges ved kombination med thalidomid, lenalidomid og kemoterapi)
- ☐ Diabetes
- ☐ Inflammatoriske sygdomme
- ☐ Kronisk hjerte- eller respirationsinsufficiens
- ☐ Adipositas (BMI>30)
- ☐ Underekstremitetsparese eller immobilisation
- ☐ Tidligere VTE
- ☐ Kendt trombofili eller familiær disposition til VTE
- ☐ Erythropoitin eller hormon behandling
- ☐ Antracyclin behandling
- ☐ Centralt vene kateter

Tromboseprofylakse anbefales efter følgende retningslinjer:

Tromboseprofylakse til patienter med myelomatose, der behandles med thalidomid, lenalidomid eller pomalidomid i kombination med dexamethason og/eller cytostatika;

Til højrisiko patienter anbefales LMH i høj profylaksedosis (dalteparin 5.000 IE x 1 dgl, enoxaparin 40 mg x 1 dgl, tinzaparin 4.500 IE x 1 dgl) under hele behandlingsforløbet.

Til lavrisiko patienter anbefales enten ASA (100 mg x 1 dgl) eller LMH (dalteparin 5.000 IE x 1 dgl, enoxaparin 40 mg x 1 dgl, tinzaparin 4.500 IE x 1 dgl) under hele behandlingsforløbet. LMH kan dog ændres til ASA efter 4-6 måneders behandling.

Kontraindikationer mod tromboseprofylakse med LMH er: aktiv blødning eller kendt blødersygdom, trombocytopeni (<30-50 mia/l), svær hypertension (>200/120 mmHg), svær lever- eller nyresygdom, tidligere heparin-induceret trombocytopeni.

Håndtering af DVT opstået under behandling med immunmodulerende stoffer: Behandles med terapeutisk dosis af enten lavmolekylært heparin eller vitamin K-antagonister. Der er endnu ingen evidens for brug af non-vitamin K orale antikoagulantika (NOAKs) til MM patienter med trombose. Behandlingen med thalidomid, lenalidomid eller pomalidomid bør almindeligvis pauseres indtil den antitrombotiske behandling er veletableret, og de kliniske symptomerne er aftagende. Den antitrombotiske behandling bør gives under den fortsatte behandling med IMiDs eller mindst et halvt år.

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