

# Protokol for udarbejdelse af fælles regional behandlingsvejledning vedrørende knoglemarvskræft (myelomatose)

## Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Fagudvalget vedrørende knoglemarvskræft (myelomatose)

### Udpeget af

<b>Formand</b> Niels Frost Andersen Overlæge, ph.d., klinisk lektor	Lægevidenskabelige Selskaber
Asta Svirskaitė Overlæge	Region Nordjylland
Anja Klostergaard Afdelingslæge	Region Midtjylland
<i>Udpegning i gang</i>	Region Syddanmark
Bo Amdi Jensen Overlæge	Region Sjælland
Carsten Helleberg Overlæge	Region Hovedstaden
Anne Kærsgaard Mylin Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Myelomatose Studie Gruppe
2 patientrepræsentanter	Danske Patienter
Tonny Studsgaard Petersen Overlæge, ph.d., klinisk lektor	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Michael Green Lauridsen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)

### Medicinrådets sekretariat

<b>Projekt- og metodeansvarlig</b> Karen Kleberg Hansen  <b>Projektgruppe</b> Heidi Møller Johnsen Ehm Andersson Galijatovic Gedske Thomsen Louise Klokke Madsen	Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø
<b>Fagudvalgs koordinator</b> Anette Pultera Nielsen	

## Indhold

1	Baggrund.....	5
1.1	Beskrivelse af sygdommen .....	5
1.2	Behandling af myelomatose .....	6
2	Formål.....	9
3	Kliniske spørgsmål .....	9
3.1	Valg af induktionsbehandling ved HDT/STS .....	10
3.2	Valg af konsoliderende behandling efter første HDT/STS.....	11
3.3	Lægemedelvalg til patienter med behandlingskrævende myelomatose som ikke er kandidater til HDT/STS.....	11
3.4	Lægemedelvalg til patienter som ikke er refraktære overfor lenalidomid.....	12
3.5	Lægemedelvalg til patienter som er refraktære overfor eller ikke tåler lenalidomid.....	13
3.6	Lægemedelvalg til patienter som har modtaget mindst to tidligere behandlinger .....	13
3.7	Vedligeholdelsesbehandling.....	14
3.8	Valg af effektmål.....	14
4	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur .....	17
5	Udvælgelse af litteratur.....	17
6	Kvalitetsvurdering.....	17
7	Databehandling og analyse .....	17
8	Referencer .....	19
9	Bilag 1 - Lægemedler anvendt til behandling af myelomatose og deres indikationer angivet i EMAs produktresumeer.....	21

## Forkortelser

ARR	Absolut risiko reduktion
CI	Konfidensinterval
CRAB	Hypercalcæmi, nyrepåvirkning, anæmi og knogleforandringer
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European public assessment report
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System
HDT/STS	Højdosis kemoterapi med stamcellestøtte
HR	Hazard ratio
IMWG	International Myeloma Working Group
OR	Odds ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival (overlevelse)
CT	Computed tomografi
PFS	Progression free survival (progressionsfri overlevelse)
PICO	Population, Intervention, Comparison (komparator), Outcome (effekt mål)
QLQ-C30	Quality of life questionnaire
RR	Relativ risiko
SMD	Standardized mean difference
TTNT	Time to next treatment (tid til næste behandling)

# 1 Baggrund

## 1.1 Beskrivelse af sygdommen

### 1.1.1 Klinisk manifestation og præsentation

Knoglemarvskræft (myelomatose) er en ikkehelbredelig, men behandlingsfølsom kræftsygdom, som skyldes proliferation af maligne plasmaceller i knoglemarven. Patienten kan opleve symptomer på blodmangel, f.eks. træthed og åndenød, samt øget infektionstendens på grund af nedsat knoglemarvsfunktion. Hos størstedelen af patienterne ses osteolytiske knogleforandringer eller ryghvirvelsammenfald, da de maligne plasmaceller påvirker knogleremodelleringen med øget osteoklastaktivitet og reduceret osteoblastaktivitet. Knoglenedbrydelsen fører til øget risiko for knoglebrud, knoglesmerter og hypercalcæmi [1].

Hos størstedelen af patienter med myelomatose kan der påvises et protein i blod og urin, som kaldes M-komponent. M-komponenten dannes af de maligne plasmaceller og er et ikkefunktionelt immunoglobulin eller dele heraf (lette kæder). Hos nogle patienter vil M-komponenten give anledning til nyreskader eller egentligt nyresvigt [1].

### 1.1.2 Diagnostik

Myelomatose diagnosticeres på baggrund af fund ved knoglemarvsundersøgelse, evt. billeddiagnostiske undersøgelser (røntgen og CT), histologisk biopsi fra påvist tumor (plasmacytom eller myelom) samt undersøgelse for M-komponent i serum og urin. De diagnostiske kriterier, som anvendes i Danmark, er anbefalet af International Myeloma Working Group (IMWG) og er indført i tabel 1 [2].

TABEL 1. DIAGNOSTISKE KRITERIER, JF. INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP [1,2]

M-komponent i serum og/eller urin uanset koncentration
<b>og</b>
≥ 10 % klonale plasmaceller i knoglemarv eller plasmacytom i histologisk biopsi fra tumor
<b>og</b>
Myelomatoserelaterede organ- eller vævsskader (CRAB-kriterier = hypercalcæmi, nyrepåvirkning, anæmi og knogleforandringer)

### 1.1.3 Prævalens og incidens

Myelomatose er den næsthyppest hyppigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark, hvor i alt ca. 1.800 patienter estimeres at leve med sygdommen. Der diagnosticeres ca. 450 nye patienter om året i Danmark, og medianalder ved diagnose er ca. 71 år. Ved diagnostetidspunktet har 25 % af patienterne asymptomatisk ikkebehandlingskrævende myelomatose, såkaldt *smoldering myelomatose*. Ca. 330 patienter diagnosticeres således årligt med behandlingskrævende sygdom. Incidensen stiger med alderen. Myelomatose forekommer lidt hyppigere hos mænd end hos kvinder, men kønsratioen er tæt på 1 [3].

Prævalensen af myelomatose er stigende på grund af befolkningens stigende middellevetid samt forbedrede behandlingsmuligheder gennem de seneste to årtier. Den forbedrede prognose skyldes indførelsen af højdosisk kemoterapi med stamcellestøtte (HDT/STS) i begyndelsen af 1990'erne, den efterfølgende introduktion af behandling med thalidomid, bortezomib og lenalidomid samt en forbedret understøttende behandling i form af knoglestyrkende lægemidler. De senere år er en række nye lægemidler desuden kommet på markedet i form af elotuzumab, ixazomib, carfilzomib, pomalidomid og daratumumab. Den mediane overlevelse for patienter, der behandles med HDT/STS, er ca. 7 år, mens den mediane overlevelse for den population af patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS, er ca. 3 år. Denne

population omfatter især patienter over 70 år og inkluderer de allerældste patienter. Den mediane overlevelse i baggrundsbefolkningen er for 60-årige ca. 24 år og for 70-årige ca. 16 år (baseret på beregninger ud fra tal fra dst.dk).

### 1.1.1 Behandlingskriterier

Hvorvidt der er behandlingsindikation vurderes på baggrund af, om sygdommen er symptomatisk med tegn på skadelig organpåvirkning, dvs. hypercalcæmi, nyrepåvirkning, anæmi og knogleforandringer (de af IMWG definerede CRAB-kriterier). Cirka 25 % af patienterne udviser ingen symptomer ved diagnosetidspunktet, og derfor påbegyndes behandling af myelomatose ikke nødvendigvis med det samme. På nuværende tidspunkt er der ikke evidens for, at disse patienters prognose bedres ved opstart af medicinsk behandling, og asymptomatiske patienter følges derfor frem til veldefinerede tegn på sygdomsaktivitet. De resterende patienter vil være behandlingskrævende på diagnosetidspunktet [1].

## 1.2 Behandling af myelomatose

Behandlingen af myelomatose varetages på de hæmatologiske afdelinger og består overvejende af medicinsk behandling, som typisk udgøres af flere lægemidler i kombination. Selvom sygdommen er uhelbredelig, opnås symptom- og behandlingsfrie perioder hos mange patienter. De overordnede behandlingsmål er således at opnå længst mulig overlevelse med færrest mulige bivirkninger og længerevarende behandlingsfri perioder.

Ved første behandling træffes behandlingsvalg ud fra patientens almentilstand og komorbiditet. Primærbehandling til myelomatosepatienter yngre end 65-70 år og uden betydende komorbiditet er HDT/STS. Denne behandling er internationalt anerkendt som den bedste behandling uden ligeværdige alternativer [4–6], såfremt patienten tåler den. Som et behandlingstrin i HDT/STS indgår en induktionsbehandling, bestående af 3-4 behandlinger med kemoterapi med det formål at reducere sygdomsbyrden. Induktionsbehandlingen er af 3 x 3-4 ugers varighed [1]. HDT/STS-behandling består desuden af stamcellepriming og perifer stamcellehøst, efterfulgt af en højdosis kemoterapi (melphalan) og en tilbagegivelse af de høstede stamceller. Gruppen af patienter, der modtager HDT/STS, udgør årligt ca. 100 patienter, og den mediane progressionsfrie overlevelse for disse patienter er 32 måneder. En mindre andel af patienterne har langvarig remission. Ca. 20 % er i fortsat remission efter 6 år [3]. Efter HDT/STS-behandling vurderes det, om responset har været tilfredsstillende (minimum VGPR (very good partial response) og tilstrækkeligt langvarigt, eller om der behov for at gentage behandlingen. Såfremt varigheden af responset efter første behandling er mindst 18 måneder, kan samme behandling gentages. Patienter med betydende komorbiditet, eller som ikke ønsker en gentaget HDT/STS, tilbydes andre medicinske behandlingsalternativer [1], se Tabel 2.

Andelen af symptomatiske patienter, der ved diagnosetidspunktet ikke er kandidat til HDT/STS, udgør ca. 220 patienter årligt. Samlet set har disse patienter en median progressionsfri overlevelse på ca. 18. måneder [3]. Behandlingsregimerne indenfor myelomatose er i overvejende grad bygget op som flerstofsbehandlinger, hvori der indgår to til tre lægemidler i forskellige kombinationer. De forskellige lægemidler og de lægemiddelklasser, de tilhører, er beskrevet i afsnit 1.2.1.

Det er karakteristisk for myelomatose, at der kan udvikles refraktæritet overfor de anvendte lægemidler i løbet af et behandlingsforløb, hvilket kan have betydning for, hvilke behandlingsregimer der er anvendelige senere i sygdomsforløbet. Når patienten oplever sygdomsprogression under eller indenfor 60 dage efter endt behandlingsforløb, betragtes patienten som refraktær overfor den pågældende behandling, mens

betegnelsen relaps anvendes ved sygdomsprogression mere end 60 dage efter afsluttet behandling. Risikoen for refraktæritet er en betydende faktor i en patients behandlingsforløb.

### 1.2.1 Lægemiddelklasser og kombinationer i behandling af myelomatose

Ved at kombinere flere lægemidler og deres forskellige virkningsmekanismer i flerstofsbehandlinger angribes de maligne celler på flere måder, og effekten er større end ved en enkelt behandling [7]. Myelomatose behandles oftest med en kombination af lægemidler, hvis virkningsmekanisme er rettet mod forskellige processer, der har betydning for cellens regulering af celledeling og celledød. De aktive indholdsstoffer i de forskellige lægemiddelklasser er beskrevet nedenfor.

*Proteasomhæmmere* hæmmer proteasom 26S og forstyrrer dermed cellens regulering af proteinkoncentration og signaltransduktion, hvilket medfører delingsstop og celledød. Bortezomib, carfilzomib og ixazomib tilhører denne klasse [8].

*Alkylerende midler* danner ødelæggende kovalente bindinger til cellens makromolekyler, blandt andet DNA. Herved forhindres celledeling. Bendamustin, melphalan og cyclophosphamid tilhører denne klasse [8].

*Antineoplastiske antistoffer* er monoklonale antistoffer, der binder til specifikke antigener på de maligne celler og forårsager celledød. Daratumumab er et antistof mod CD38, som er udtrykt på normale og maligne leukocyter. Elotuzumab er et antistof mod CD319, som er udtrykt på normale og maligne plasmaceller [8].

*Immunmodulerende stoffer (thalidomid og analoger)* binder til proteinet cereblon og hæmmer derved dets funktion. Stofferne virker antiproliferativt og hæmmer angiogenesis, hvilket tilsammen har en antineoplastisk effekt. Thalidomid, lenalidomid og pomalidomid tilhører denne klasse [8].

*Histondeacetylasehæmmere* hæmmer deacetylering af histoner, hvorved ekspresionen af tumorsuppressorgener øges, hvilket medfører celledød. Panobinostat tilhører denne gruppe [8].

*Immunsuppressive stoffer* som binyrebarkhormoner og analoger dertil har i høje doser celledræbende effekt på myelomatoseceller. Dexamethason og prednison tilhører denne gruppe [8].

*Topoisomeraseenzymhæmmere* hæmmer topoisomeraseenzymerne og derved reguleringen af DNA's tredimensionelle struktur og medfører celledød. Doxorubicin tilhører denne gruppe [8].

Tabel 2 skitserer de behandlingsregimer, som, fagudvalget har vurderet, er relevante at tage i betragtning i vurderingen af terapiområdet. I tabellen er behandlingsmulighederne inddelt i 1., 2. og 3. behandlingslinje. Linjerne afspejler overordnet set lægemidternes godkendelser og ikke den enkelte patients behandlingslinje. Hver behandlingslinje indeholder flere behandlingsmuligheder, som kan anvendes, før patienten tilbydes behandling fra efterfølgende linjer.

De i tabel 2 angivne lægemidler er alle godkendte til behandling af myelomatose, men ikke nødvendigvis i alle de angivne kombinationer eller indikationer. De lægemidler, der ikke er godkendt i den angivne kombination og/eller behandlingslinje, er markeret med en stjerne. Se bilag 1, side 21, for de godkendte indikationer angivet i EMAs produktresuméer for hvert lægemiddel.

I første linje deles patienterne op i to populationer; de der er kandidater til HDT/STS, og de der ikke er. De inkluderede behandlingsregimer er også opdelt efter deres anvendelse til de to populationer. Den beskrevne konsoliderende behandling anvendes til højrisikogrupper med en særlig cytogenetisk profil eller patienter, der ikke har responderet tilstrækkeligt på den første HDT/STS. Konsoliderende behandling betragtes af fagudvalget som behandling i første linje, selvom patienten ikke er behandlingsnaiv.

TABEL 2. BEHANDLINGSREGIMER TIL PATIENTER DIAGNOSTICERET MED BEHANDLINGSKRÆVENDE MYELOMATOSE

Linjerne afspejler lægemidternes godkendelser og ikke den enkelte patients behandlingslinje. Hver behandlingslinje indeholder flere behandlingsmuligheder, som kan anvendes, før patienten tilbydes behandling fra efterfølgende linjer.

<p><b>1. linje</b></p> <p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Behandlingsnaive patienter</p>	<p><b>Patienter med behandlingskrævende myelomatose, der er kandidat til HDT/STS (ca. 100 patienter årligt)</b></p> <p><b><u>Induktionsbehandling</u></b>  <i>Behandlingsvalg:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib + cyclophosphamid + dexamethason*</li> <li>• Bortezomib + lenalidomid + dexamethason*</li> <li>• Bortezomib + thalidomid + dexamethason</li> </ul> <p><b><u>Højdosis kemoterapi</u></b>  <i>Behandlingsvalg:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Melphalan</li> </ul> <p><b><u>Evt. konsoliderende behandling</u></b>  <i>Behandlingsvalg:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gentage HDT/STS</li> <li>• Bortezomib + thalidomid + dexamethason*</li> <li>• Bortezomib + lenalidomid + dexamethason*</li> <li>• Lenalidomid + dexamethason*</li> <li>• Bortezomib + thalidomid*</li> <li>• Bortezomib monoterapi*</li> </ul> <p><b><u>Evt. Vedligeholdelsesbehandling</u></b>  <i>Behandlingsvalg:</i>                      Lenalidomid indtil progression</p>	<p><b>Patienter med behandlingskrævende myelomatose, der <u>ikke</u> er kandidat til HDT/STS (ca. 220 patienter årligt)</b></p> <p><i>Behandlingsvalg:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Melphalan + prednison + bortezomib (ca. 70 %)</li> <li>• Lenalidomid + dexamethason (ca. 20 %)</li> <li>• Bortezomib + lenalidomid + dexamethason*</li> </ul>
<p><b>2. linje</b></p> <p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Patienter der har modtaget mindst én tidligere behandling</p>	<p><b>Patienter der efter 1. linjebehandling betragtes som værende refraktære overfor lenalidomid (ca. 50 patienter årligt)</b></p> <p><i>Behandlingsvalg:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Daratumumab + bortezomib + dexamethason</li> <li>• Bortezomib + dexamethason</li> <li>• Carfilzomib + dexamethason</li> </ul>	<p><b>Patienter der efter 1. linjebehandling ikke betragtes som værende refraktære overfor lenalidomid (ca. 270 patienter årligt)</b></p> <p><i>Behandlingsvalg:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Daratumumab + bortezomib + dexamethason</li> <li>• Elotuzumab + lenalidomid + dexamethason</li> <li>• Daratumumab + lenalidomid + dexamethason</li> <li>• Ixazomib + lenalidomid + dexamethason</li> <li>• Lenalidomid + dexamethason</li> <li>• Carfilzomib + lenalidomid + dexamethason</li> <li>• Carfilzomib + dexamethason</li> <li>• Bortezomib + dexamethason</li> </ul>
<p><b>3. linje</b></p> <p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Patienter der har modtaget mindst to tidligere behandlinger</p>	<p><b>Patienter som har modtaget mindst to tidligere behandlinger (antal ikke opgjort)</b></p> <p><i>Behandlingsvalg:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pomalidomid<sup>§</sup> + dexamethason</li> <li>• Panobinostat<sup>#</sup> + bortezomib + dexamethason</li> <li>• Daratumumab<sup>¶</sup></li> <li>• Carfilzomib + dexamethason</li> </ul> <p><i>Behandlingsvalg, der er godkendt i 2. linje, men som, fagudvalget vurderer, reelt hører til i 3. linje grundet deres toksikologiske profil:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib + doxorubicin</li> <li>• Thalidomid + dexamethason*</li> <li>• Bortezomib + dexamethason + doxorubicin*</li> </ul>	
<p>*Lægemiddelkombination, der ikke er godkendt til den pågældende indikation.  <sup>§</sup>Pomalidomid er godkendt i kombination med dexamethason til patienter, der har modtaget mindst to tidligere behandlinger inklusive både lenalidomid og bortezomib og er progredieret på den seneste behandling.  <sup>#</sup>Panobinostat er godkendt i kombination med bortezomib og dexamethason til patienter, som har modtaget mindst to tidligere behandlinger inklusive bortezomib og et immunmodulerende stof.  <sup>¶</sup>Daratumumab monoterapi er godkendt til patienter, der tidligere er behandlet med en proteasominhibitor og et immunmodulerende stof, og som er progredieret på den seneste behandling.</p>		



Konsoliderende behandling er ikke en indikation, der specificeres i EMAs produktresuméer, hvorfor ingen af de inkluderede regimer har en EMA-godkendelse til den anvendelse. De benyttes dog i klinisk praksis, og fagudvalget vurderer, at der er grund til at undersøge effekten af dem i et klinisk spørgsmål.

Anden linje omfatter patienter, der har modtaget mindst én tidligere behandling. Flere af behandlingsmulighederne i anden linje kan anvendes sekventielt til den enkelte patient, før det betragtes som behandling i tredje linje. I anden linje opdeles patienterne i to populationer; de der er refraktære overfor lenalidomid, og de der ikke er. Rationalet herfor er, at lenalidomid indgår i mange behandlingsregimer, og at der oftest behandles med lenalidomid indtil progression. Når patienten progredierer under behandling med lenalidomid, betragtes patienten som refraktær overfor lenalidomid, som derfor ikke kan indgå i efterfølgende behandlingsregimer. Mange behandlingsregimer indeholder også bortezomib, men da der ikke behandles med bortezomib indtil progression, udelukker en evt. tidligere behandling med bortezomib ikke nødvendigvis behandlingsregimer indeholdende bortezomib til de efterfølgende behandlinger.

I tredje linje indgår de behandlingsregimer, som er godkendt til patienter, der har fået mindst én eller to tidligere behandlinger. Der er mulighed for at anvende behandlingsmuligheder i tredje linje sekventielt til den enkelte patient.

Udover de i tabel 2 angivne behandlingsmuligheder findes følgende muligheder, som af fagudvalget vurderes at være anerkendt som inferiøre, hvad angår effekt [9].

- Melphalan + prednison + thalidomid
- Bendamustin + prednison
- Cyclophosphamid + thalidomid + dexamethason
- Cyclophosphamid + prednison
- Melphalan + prednison

De anvendes i de tilfælde, hvor andre hensyn er tungtvejende, f.eks. patientens skrøbelighed eller intolerance overfor andre bedre behandlingsmuligheder.

## 2 Formål

Udarbejdelsen af en fælles regional behandlingsvejledning imødekommer, at der i de seneste år er blevet godkendt en række nye lægemidler i forskellige kombinationer til behandling af myelomatose. Der findes på nuværende tidspunkt ikke en fyldestgørende og opdateret retningslinje for brugen af disse lægemidler i Danmark. Udover at vurdere de nyligt godkendte behandlinger har fagudvalget identificeret en række kliniske spørgsmål vedrørende behandlingsvalg. Formålet med udarbejdelsen af denne behandlingsvejledning er derfor at angive fælles regionale retningslinjer for lægemiddelvalg til behandling af myelomatose med henblik på at øge ensartetheden i anvendelsen af lægemidlerne. Det vil desuden blive undersøgt, om to eller flere lægemidler vil kunne ligestilles til en given patientpopulation indenfor de definerede kliniske spørgsmål.

## 3 Kliniske spørgsmål

Nedenstående kliniske spørgsmål angiver de primære problemstillinger, som ønskes afdækket i denne behandlingsvejledning. Til hvert klinisk spørgsmål knytter sig en definition af PICO, dvs. patientgruppen, interventionerne, alternativet til interventionerne (komparator) samt de effektmål som lægemidternes virkning skal vurderes på (outcomes).

Fagudvalget har defineret seks kliniske spørgsmål, som, det vurderer, er relevante for at opnå en ensartet og evidensbaseret behandling af myelomatose på tværs af regionerne. Tre spørgsmål adresserer lægemiddelvalg truffet i første linje og drejer sig om:

- valg af induktionsbehandling ved HDT/STS,
- valg af konsoliderende behandling efter første HDT/STS,
- lægemiddelvalg til patienter med behandlingskrævende myelomatose, som ikke er kandidater til HDT/STS.

To spørgsmål adresserer lægemiddelvalg truffet i anden linje og omhandler:

- lægemiddelvalg til patienter som ikke er refraktære overfor lenalidomid
- lægemiddelvalg til patienter som er refraktære overfor lenalidomid

Det sjette kliniske spørgsmål adresserer lægemiddelvalg truffet i tredje linje og omfatter:

- lægemiddelvalg til patienter som har modtaget mindst to tidligere behandlinger. Dette omfatter lægemidler som er godkendt til en tidligere linje, men som i praksis vurderes at tilhøre tredje eller senere behandlingslinjer.

Desuden er medtaget et spørgsmål vedrørende lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling, som vil blive indarbejdet i behandlingsvejledningen, såfremt Medicinrådet anbefaler ibrugtagning af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling efter ansøgning fra Celgene.

For hver anbefaling om behandlingsvalg formuleres kriterier for opstart, skift, monitorering af effekt og bivirkninger samt seponering.

### 3.1 Valg af induktionsbehandling ved HDT/STS

Flere randomiserede kliniske undersøgelser har haft fokus på forskellige kombinationer af lægemidler til induktionsbehandling før HDT/STS. I Danmark anvendes bortezomib + cyclophosphamid + dexamethason, som blev anvendt i en klinisk undersøgelse i regi af European Myeloma Network (EMN) [10,11]. Siden da er andre kombinationsbehandlinger blevet anvendt i andre kliniske undersøgelser. Fagudvalget ønsker på den baggrund at sammenligne effekten af de behandlingsregimer, der nationalt og internationalt anvendes som induktionsbehandling ved behandling med HDT med henblik på at identificere den bedst mulige behandling.

#### *Klinisk spørgsmål*

Bør bortezomib + cyclophosphamid + dexamethason, bortezomib + lenalidomid + dexamethason eller bortezomib + thalidomid + dexamethason anvendes som induktionsbehandling i forbindelse med HDT/STS-behandling til behandlingsnaive patienter med behandlingskrævende myelomatose?

#### *Population*

Behandlingsnaive patienter med behandlingskrævende myelomatose som er egnede til behandling med HDT/STS.

#### *Interventioner*

Bortezomib + cyclophosphamid + dexamethason

Bortezomib + lenalidomid + dexamethason

Bortezomib + thalidomid + dexamethason

### *Komparatorer*

Komparator er for hver intervention de øvrige interventioner.

### *Effektmål*

De valgte effektmål samt rationale herfor er beskrevet i afsnit 3.8.

## 3.2 Valg af konsoliderende behandling efter første HDT/STS

Fagudvalget vurderer, at klinisk praksis for konsoliderende behandling efter HDT/STS er forskelligartet på tværs af behandlende centre. Fagudvalget ønsker derfor gennem en systematisk evidensgennemgang at identificere de optimale behandlingsvalg til patienter med utilstrækkeligt respons efter HDT/STS for at sikre en fællesregional behandlingsstrategi vedrørende konsoliderende behandling.

### *Klinisk spørgsmål*

Hvilken konsoliderende behandling bør anvendes efter HDT/STS til patienter med utilstrækkeligt respons efter første HDT/STS?

### *Population*

Patienter der ikke opnår et tilstrækkeligt respons (minimum VGPR) efter første HDT/STS-behandling.

### *Interventioner*

Gentage HDT/STS

Bortezomib + thalidomid + dexamethason

Bortezomib + lenalidomid + dexamethason

Lenalidomid + dexamethason

Bortezomib + thalidomid

Bortezomib monoterapi

### *Komparatorer*

Komparator er for hver intervention de øvrige interventioner.

### *Effektmål*

De valgte effektmål samt rationale herfor er beskrevet i afsnit 3.8.

## 3.3 Lægemiddelvalg til patienter med behandlingskrævende myelomatose som ikke er kandidater til HDT/STS

Der foreligger ingen veludførte sammenlignende analyser af de anførte behandlinger, som anvendes til 90 % af behandlingsnaive patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS. I nuværende klinisk praksis anvendes melphalan + prednison + bortezomib til 70 % af patienterne, lenalidomid + dexamethason til 20 % af patienterne, mens der til 10 % af patienterne tages særlige behandlingsmæssige hensyn baseret på skrøbelighed el.lign. Fagudvalget vurderer, at der er et behov for at undersøge, hvorvidt der er forskel i effekt mellem de tre behandlingsregimer. Fagudvalget vurderer, at bortezomib + lenalidomid + dexamethason bør evalueres som behandlingsmulighed, selvom denne kombination ikke anvendes i nuværende praksis, idet fagudvalget har kendskab til nyere evidens, der belyser effekten af behandlingsregimet til denne indikation.

### *Klinisk spørgsmål*

Hvilken af nedenstående behandlinger bør anvendes som førstevalg til behandlingsnaive patienter med behandlingskrævende myelomatose, som ikke er egnede til at modtage HDT/STS?

### *Population*

Behandlingsnaive patienter med behandlingskrævende myelomatose som ikke er egnede til HDT/STS.

### *Interventioner*

Melphalan + prednison + bortezomib

Lenalidomid + dexamethason

Bortezomib + lenalidomid + dexamethason

### *Komparatorer*

Komparator er for hver intervention de øvrige interventioner.

### *Effektmål*

De valgte effektmål samt rationale herfor er beskrevet i afsnit 3.8.

## 3.4 Lægemedielvalg til patienter som ikke er refraktære overfor lenalidomid

Flere nye lægemidler er blevet godkendt til netop denne patientgruppe. En systematisk evidensgennemgang for de tilgængelige behandlinger er nødvendig for at sikre ensartet og optimalt behandlingsvalg for disse patienter.

### *Klinisk spørgsmål*

Hvilken behandling bør anvendes til patienter med myelomatose, som tidligere har modtaget mindst én behandling, og som vurderes at være egnede til behandling med lenalidomidholdige behandlingsregimer?

### *Population*

Patienter med myelomatose som tidligere har modtaget mindst én behandling, og som vurderes at være egnede til behandling med lenalidomidholdige behandlingsregimer.

### *Interventioner*

Daratumumab + bortezomib + dexamethason

Elotuzumab + lenalidomid + dexamethason

Daratumumab + lenalidomid + dexamethason

Ixazomib + lenalidomid + dexamethason

Lenalidomid + dexamethason

Carfilzomib + lenalidomid + dexamethason

Carfilzomib + dexamethason

Bortezomib + dexamethason

### *Komparatorer*

Komparator er for hver intervention de øvrige interventioner.

### *Effektmål*

De valgte effektmål samt rationale herfor er beskrevet i afsnit 3.8.

### 3.5 Lægemedielvalg til patienter som er refraktære overfor eller ikke tåler lenalidomid

Flere nye lægemidler er blevet godkendt til netop denne patientgruppe. En systematisk evidensgennemgang for de tilgængelige behandlinger er nødvendig for at sikre ensartet og optimalt behandlingsvalg for disse patienter.

#### *Klinisk spørgsmål*

Hvilken behandling bør anvendes til patienter med myelomatose, som tidligere har modtaget mindst én behandling og vurderes at være refraktære overfor eller ikke tåler behandling med lenalidomid?

#### *Population*

Patienter som tidligere har modtaget mindst én behandling, hvor lenalidomid har indgået, og som vurderes at være refraktære overfor eller ikke tåler behandling med lenalidomid.

#### *Interventioner*

Daratumumab + bortezomib + dexamethason  
Bortezomib + dexamethason  
Carfilzomib + dexamethason

#### *Komparatorer*

Komparator er for hver intervention de øvrige interventioner.

#### *Effekt mål*

De valgte effekt mål samt rationale herfor er beskrevet i afsnit 3.8.

### 3.6 Lægemedielvalg til patienter som har modtaget mindst to tidligere behandlinger

En systematisk evidensgennemgang for de tilgængelige behandlinger er nødvendig for at sikre ensartet og optimalt behandlingsvalg for disse patienter

#### *Klinisk spørgsmål*

Hvilken behandling bør anvendes til patienter med myelomatose, som tidligere har modtaget mindst to behandlinger?

#### *Population*

Patienter med myelomatose som tidligere har modtaget mindst to behandlinger.

#### *Interventioner*

Pomalidomid + dexamethason  
Panobinostat + bortezomib + dexamethason  
Daratumumab monoterapi  
Carfilzomib + dexamethason  
Bortezomib + doxorubicin  
Thalidomid + dexamethason  
Bortezomib + dexamethason + doxorubicin

#### *Komparator*

Komparator er for hver intervention de øvrige interventioner.

## Effektmål

De valgte effektmål samt rationale herfor er beskrevet i afsnit 3.8.

### 3.7 Vedligeholdelsesbehandling

Lenalidomid er den eneste EMA-godkendte vedligeholdelsesbehandling til nydiagnosticerede patienter med myelomatose, som har gennemgået HDT/STS. Anbefalinger vedrørende vedligeholdelsesbehandling vil fremgå af behandlingsvejledningen, såfremt Medicinrådet anbefaler ibrugtagning af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling efter ansøgning fra Celgene. Anbefalingen baseres på datagrundlag fra kategoriseringsrapporten vedrørende lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling.

### 3.8 Valg af effektmål

Tabel 3 angiver de kritiske og vigtige effektmål, som anvendes til besvarelse af de kliniske spørgsmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel. Rationale for valg af effektmål fremgår nedenfor tabellen.

TABEL 3: KRITISKE OG VIGTIGE EFFEKTMÅL DER INDGÅR I BESVARELSEN AF DE KLINISKE SPØRGSMÅL

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevant forskel*	Effektmål	Vigtighed
			Absolut	Relativ*	Kategori
Overlevelse (OS)	Kritisk	Median overlevelse i antal måneder	Forskel på 3 måneder mellem grupperne	Øvre konfidensgrænse for HR på 1,00	Overlevelse
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Kritisk	Median PFS i antal måneder	Forskel på 3 måneder mellem grupperne	Øvre konfidensgrænse for HR på 1,00	Alvorlige symptomer og bivirkninger
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	Andel patienter som ophører med behandling i studierne på grund af bivirkninger (adverse events)	Forskel på 10 procentpoint mellem grupperne	Øvre konfidensgrænse for RR på 1,00	Alvorlige symptomer og bivirkninger
Helbredsrelateret livskvalitet	Vigtigt	Antal points ændring over tid målt med EORTC QLQ-C30	Forskel på 10 point mellem grupperne	Ikke relevant	Livskvalitet
Bivirkninger	Vigtigt	Kvalitativ gennemgang af rapporterede bivirkninger	Ikke relevant	Ikke relevant	Alvorlige symptomer og bivirkninger

\*Mindste klinisk relevante forskelle for relative effektforskelle er fastsat med udgangspunkt i Medicinrådets væsentlighedskriterier for en lille klinisk merværdi, jf. Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidler og nye indikationsudvidelsers kliniske merværdi. Vurdering af, hvorvidt to eller flere lægemidler kan ligestilles, sker ved at sammenholde absolutte og relative effektforskelle under hensyntagen til den klinisk lægefaglige kontekst, en vurdering af måleinstrumenternes sensitivitet og populationens størrelse.

### 3.8.1 Kritiske effektmål

#### *Overlevelse*

Overlevelse (Overall survival, OS) er et præcist effektmål, der belyser patientgruppens levetid efter en fast opfølgningstid eller som en median overlevelse. Overlevelse defineres i kliniske studier som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død uanset årsag. Det primære behandlingsmål ved myelomatose er at sikre længst mulig overlevelse under hensyntagen til patientens livskvalitet, og overlevelse er derfor et kritisk effektmål. Den mediane overlevelse hos patienter, der behandles med HDT/STS, er ca. 7 år. For patienter, der ikke behandles med HDT/STS, er den mediane overlevelse ca. 3 år [3]. Fagudvalget har vurderet, at den mindste klinisk relevante forskel i median overlevelse mellem behandlingsalternativer er 3 måneder. Til grund herfor lægges den nuværende mediane overlevelse, og at selv en beskedent forøgelse af overlevelsen er relevant for den enkelte patient, såfremt forøgelsen står mål med de medfølgende bivirkninger.

#### *Progressionsfri overlevelse*

PFS defineres som tiden fra randomisering til progression eller død, hvor progression bestemmes efter det standardiserede responskriterie [2]. PFS er i en metaanalyse vist at korrelere med overlevelse indenfor behandling af myelomatose [12] og anvendes typisk som primært endepunkt i kliniske studier, fordi der ikke ved publikationstidspunktet forventes at foreligge modne data for OS. Desuden er PFS i sig selv et relevant effektmål indenfor myelomatose, idet tid uden progression giver patienterne mulighed for at opnå perioder uden aktive behandlingsforløb med potentielle bivirkninger, påvirket livskvalitet og ulemper i forbindelse med fremmøde til behandling. Som alternativ til PFS vurderede fagudvalget brugen af tid til næste behandling (TTNT) som effektmål, men udelod det på grund af begrænsninger i rapportering og anvendelighed (se nedenfor). Fagudvalget vurderer i stedet, at PFS bør være et kritisk effektmål. For patienter, der har gennemgået HDT/STS, er den mediane PFS 32 måneder. For patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS, er den mediane PFS ca. 18 måneder. Fagudvalget vurderer, at mindste klinisk relevante forskel i PFS er 3 måneder, svarende til grænsen som er sat for overlevelse.

#### *Behandlingsophør grundet bivirkninger*

Behandlingsophør grundet bivirkninger vurderes at være et kritisk effektmål, som udtrykker, hvor godt de forskellige behandlinger tolereres. Særligt i de tilfælde hvor der behandles kontinuerligt, indtil sygdomsprogression har bivirkninger og deres håndterbarhed stor betydning for patienternes livskvalitet. De fleste behandlingsregimer indenfor myelomatose er bivirkningstunge, og i de kliniske studier rapporteres behandlingsophør grundet bivirkninger på 10-14 % [13–18]. Fagudvalget har vurderet, at en forskel på mindst 10 procentpoint i andel, der ophører behandling grundet bivirkninger, er klinisk relevant.

### 3.8.2 Vigtige effektmål

#### *Livskvalitet*

Livskvalitet er et vigtigt effektmål i vurderingen af behandling af myelomatose, fordi sygdommen manifesterer sig ved en række symptomer og behandlingsmulighederne ved en række bivirkninger, som direkte påvirker patientens livskvalitet. Desuden findes endnu ingen kurative behandlingsformer, og en række af lægemidlerne gives kontinuerligt indtil relaps. Målinger af livskvalitet vil dermed også udtrykke, om patienten oplever, at eventuelle bivirkninger eller behov for ambulat behandling har betydende indflydelse på livskvaliteten. Det hyppigst anvendte redskab til vurdering af livskvalitet indenfor kliniske studier af myelomatose er det cancerspecifikke EORTC QLQ-C30-skema. Redskabet indeholder fem funktionelle skalaer, tre symptomskalaer, 6 enkeltsymptomer samt en overordnet status for helbred og livskvalitet [19,20]. Der findes ikke en alment anerkendt mindste klinisk relevant forskel for dette

måleredskab. Det er undersøgt, hvor stor en ændring på skalaen der i gennemsnit opfattes som en ændring i livskvalitet blandt patienter med myelomatose [21]. Et studie viste, at de patienter, som oplevede en forbedring i livskvalitet, i gennemsnit havde en ændring på + 7,6 point, mens en forværring af livskvalitet var forbundet med en gennemsnitlig ændring på - 12,1 point [22]. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at en forskel på mindst 10 point er klinisk relevant.

Såfremt der ikke foreligger data fra EORTC QLQ-C30, anvendes data fra EORTC QLQ-MY20 eller EQ-5D (i prioriteret rækkefølge).

### *Bivirkninger*

Som supplement til effektmålet 'behandlingsophør grundet bivirkninger' vil fagudvalget foretage en kvalitativ gennemgang af alle bivirkninger af enhver grad, der er rapporteret i de kliniske studier og de enkelte lægemidlers produktresuméer. Fagudvalget vil ud fra denne gennemgang vurdere håndterbarhed og tyngde af bivirkningsprofilen. Der bør i gennemgangen lægges særlig vægt på udviklingen af sekundær primær malignitet, herunder deres type og alvorlighed.

### 3.8.3 Andre effektmål

#### *Samlet responsrate (ORR)*

Samlet responsrate (ORR) er defineret som andelen af patienter, der opnår respons på behandlingen svarende til partielt respons eller bedre (respons defineret ved IMWG-kriterier) [2]. Graden og varigheden af respons på behandling er vist at være associeret med forlænget PFS og OS [23]. Fagudvalget vurderer, at respons på behandling er en vigtig klinisk parameter til vurdering af, om den enkelte patient bør fortsætte et igangværende behandlingsforløb. Ved vurdering af lægemidlers samlede effekt betragtes ORR dog som en surrogatmarkør for PFS og OS. Det forventes, at der foreligger modne data for PFS og/eller OS, hvorfor fagudvalget anser ORR som et mindre vigtigt effektmål i denne sammenhæng. Desuden vurderes effektmålet mindre relevant for vurderingen af en vedligeholdelsesbehandling, idet patienterne formentlig allerede ved opstart har enten partiel eller komplet respons.

#### *Tid til næste behandling (TTNT)*

Tid til næste behandling kan enten defineres som tid fra endt primær behandling til opstart af næste behandling eller som tid fra randomisering eller opstart af første behandling til opstart af næste behandling [24,25]. Effektmålets validitet på tværs af studier er derfor påvirket af den inkonsistente definition. Baseret på fagudvalgets kendskab til litteraturen forventes dette effektmål desuden at være inkonsistent rapporteret i de kliniske studier. En forudsætning for at sammenligne data for dette effektmål er, at der er klare kriterier for, hvornår patienter bør modtage behandling, hvilket påvirker anvendeligheden af effektmålet på tværs af studier. Den kliniske praksis vedrørende kriterier for opstart af behandling forventes at være så variabel, at data for TTNT fra de kliniske studier vil være for indirekte til at kunne anvendes ved vurderingen. Fagudvalget mener, at TTNT er et relevant effektmål, som i modsætning til PFS indeholder information om symptomatisk sygdomsaktivitet, og som bedre end PFS kan udtrykke patienters mulighed for at opnå behandlingsfrie perioder, som er vigtige aspekter for patienten. Da nogle behandlinger gives kontinuerligt til progression, vil effektmålet dog ikke nødvendigvis være udtryk for egentlige behandlingsfrie perioder. Fagudvalget vurderer derfor, at effektmålet ikke er anvendeligt.



## 4 Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Litteratursøgningen gennemføres i henhold til metodehåndbogen. Som udgangspunkt inkluderes kun data fra RCT-studier. Lægemiddelstoffernes generiske navne inkluderes i søgningen sammen med lægemidlernes handelsnavne. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH), inkluderes disse i søgningen, ligesom der tages højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

## 5 Udvalgelse af litteratur

To personer screener uafhængigt af hinanden på titel- og abstractniveau de artikler, som fremkommer ved søgningen, og eventuelle uoverensstemmelser gennemgås, så der opnås enighed. Alle studier, som vurderes at være relevante, vil blive læst i deres helhed. To personer gennemlæser dernæst uafhængigt af hinanden de udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurderer, hvorvidt de skal inkluderes.

## 6 Kvalitetsvurdering

Kvaliteten af eventuelle udvalgte guidelines vurderes af to uafhængige personer vha. [AGREE II](#). To personer vurderer uafhængigt af hinanden anvendeligheden og kvaliteten af eventuelle udvalgte systematiske oversigtsartikler vha. [AMSTAR](#). Den samlede evidenskvalitet vurderes vha. GRADE.

## 7 Databehandling og analyse

Dataekstraktion foretages uafhængigt af to personer. Der vil blive udført en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data ekstraheret fra de inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metoden. Resultater for ITT-populationen skal, hvis muligt, angives, hvis komparative analyser i udgangspunktet ikke er baseret på denne population. Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, skal der ikke gøres forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende skal baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (f.eks. behandlingsophør på grund af bivirkninger) hvor det er naturligt at beregne både absolutte og relative forskelle, skal den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel skal derefter beregnes, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen som er defineret af fagudvalget, jf. punkt 3.8. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) =  $30 - 30 \cdot 0,5 = 15$  %-point).

For OS og PFS beregnes den mediane overlevelse i hvert studie, hvis det er muligt. Hvis ikke medianoverlevelsen er nået i studierne, vil andelen med observeret hændelse ved passende tidspunkter (som udgangspunkt længst mulig opfølgningstid) for hvert inkluderet studie blive ekstraheret fra analysemetoder, som tager højde for censurering, som for eksempel Kaplan-Meier-estimatoren eller Cox-regression, hvis der er data tilgængelig, som tillader dette.

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, skal der foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. For alle kliniske spørgsmål vil der blive foretaget netværksmetaanalyser,

hvis der findes evidens til et sammenhængende netværk med mindst fire alternativer (inklusive en eventuel fælles komparator). Hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, kan data syntetiseres indirekte (evt. ved brug af netværksmetaanalyser eller Buchers metode [26]).

For OS og PFS vil den relative forskel mellem forskellige behandlinger blive udtrykt ved hjælp af hazard ratio (HR). For øvrige dikotome effektmål vil relative forskelle beskrives ved hjælp af den relative risiko (RR).

For kontinuerlige effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, skal eventuelle metaanalyser baseres på Standardized Mean Difference (SMD). Den estimerede SMD skal omregnes til den fortrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Data fra observationelle studier vil ikke blive kombineret med data fra randomiserede og ikke-randomiserede studier i metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser).

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemetode begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

## 8 Referencer

1. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2016. 2016;
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538–48.
3. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Dansk Myelomatose Database [internet]. [Citeret 10. oktober 2017]. Tilgængelig fra: <http://www.myeloma.dk>
4. Attal M, Arousseau JEANUCH, Toppa ANNEAS, Otto JEANAS. a Prospective , Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma. 1996;91–7.
5. Child JA, Morgan G, Davies F, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2003;348(19):1875–83.
6. Levy V, Katsahian S, Femand JP, Mary JY, Chevret S. A meta-analysis on data from 575 patients with multiple myeloma randomly assigned to either high-dose therapy or conventional therapy. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(4):250–60.
7. Komarova NL, Boland CR. Cancer: Calculated treatment. *Nature.* 2013;499(7458):291–2.
8. Dansk Lægemiddel Information A/S (DLI). pro.medicin [internet]. [Citeret 10. oktober 2017]. Tilgængelig fra: <https://pro.medicin.dk/>
9. RADS (Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin). Baggrundsnotat for behandling af patienter med myelomatose. København: RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin); 2016. s. 1–36.
10. 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.
11. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, Gay F, Wäsch R, Morgan G, et al. European myeloma network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica.* 2014;99(2):232–42.
12. Cartier S, Zhang B, Rosen VM, Zarotsky V, Bartlett JB, Mukhopadhyay P, et al. Relationship between treatment effects on progression-free survival and overall survival in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of published clinical trial data. *Oncol Res Treat.* 2015;38(3):88–94.
13. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2015;372(2):142–52.
14. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): And randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016;17(1):27–38.
15. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(14):1319–31.
16. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab,

Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(8):754–66.

17. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, Moreau P, Palumbo A, San-Miguel J, et al. 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;(July):896–905.
18. 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.
19. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365–76.
20. EORTC Data Center. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Bruxelles: EORTC Data center; 2001.
21. Nielsen LK, Jarden M, Andersen CL, Frederiksen H, Abildgaard N. A systematic review of health-related quality of life in longitudinal studies of myeloma patients. *Eur J Haematol.* 2017;99(1):3–17.
22. Kvam AK, Fayers P, Wisloff F. What changes in health-related quality of life matter to multiple myeloma patients? A prospective study. *Eur J Haematol.* 2010;84(4):345–53.
23. Chanan-Khan AA, Giralt S. Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):2612–24.
24. 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. *Bd. 117, Blood.* Washington, DC; 2011. s. 4691–5.
25. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: A multicenter international myeloma working group study. *Leukemia.* 2012;26(1):149–57.
26. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):683–91.

## 9 Bilag 1 - Lægemidler anvendt til behandling af myelomatose og deres indikationer angivet i EMAs produktresumeer

Lægemiddel	EMA-godkendt indikation	Godkendte kombinationer og linjer
<b>Generisk navn</b> Bortezomib <b>Handelsnavn</b> Velcade® <b>Lægemiddelklasse</b> Proteasomhæmmer	<p>Som monoterapi eller i kombination med pegyleret liposomal doxorubicin eller dexamethason til behandling af voksne patienter med progressiv myelomatose som tidligere har fået mindst én behandling, og som allerede har gennemgået eller er uegnede til HDT/STS.</p> <p>I kombination med melphalan og prednison til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet myelomatose som er uegnede til HDT/STS.</p> <p>I kombination med dexamethason eller med thalidomid og dexamethason som induktionsbehandling til voksne patienter med tidligere ubehandlet myelomatose som er egnede til HDT/STS.</p>	<p>Monoterapi Bortezomib + doxorubicin <b>Tidligere mindst én behandling</b></p> <p>Bortezomib + melphalan + prednison <b>Behandlingsnaive</b></p> <p>Bortezomib + dexamethason Bortezomib + thalidomid + dexamethason <b>Behandlingsnaive</b></p>
<b>Generisk navn</b> Carfilzomib <b>Handelsnavn</b> Kyprolis® <b>Lægemiddelklasse</b> Proteasomhæmmer	I kombination med dexamethason eller dexamethason og lenalidomid til voksne patienter med myelomatose der har modtaget mindst én tidligere behandling.	<p>Carfilzomib + dexamethason Carfilzomib + lenalidomid + dexamethason <b>Tidligere mindst én behandling</b></p>
<b>Generisk navn</b> Ixazomib <b>Handelsnavn</b> Ninlaro® <b>Lægemiddelklasse</b> Proteasomhæmmer	I kombination med lenalidomid og dexamethason til behandling af voksne patienter med myelomatose der har modtaget mindst én tidligere behandling.	<p>Ixazomib + lenalidomid + dexamethason <b>Tidligere mindst en behandling</b></p>
<b>Generisk navn</b> Bendamustin <b>Handelsnavn</b> Levact® mfl. <b>Lægemiddelklasse</b> Alkylerende middel	I kombination med prednison til patienter med myelomatose ældre end 65 år som er uegnede til HDT/STS, og som ikke kan behandles med thalidomid eller bortezomib.	Bendamustin + prednison
<b>Generisk navn</b> Daratumumab <b>Handelsnavn</b> Darzalex® <b>Lægemiddelklasse</b> Antineoplastiske antistoffer	<p>Som monoterapi til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose som tidligere har fået behandling med en proteasomhæmmer og et immunmodulerende middel, og som har vist sygdomsprogression under den sidste behandling.</p> <p>I kombination med lenalidomid og dexamethason eller bortezomib og dexamethason til voksne patienter med myelomatose som tidligere har fået mindst en behandling.</p>	<p>Monoterapi <b>Tidligere behandlet med en proteasomhæmmer og et immunmodulerende stof.</b></p> <p>Daratumumab + lenalidomid + dexamethason Daratumumab + bortezomib + dexamethason <b>Tidligere mindst en behandling</b></p>

Lægemiddel	EMA-godkendt indikation	Godkendte kombinationer og linjer
<b>Generisk navn</b> Elotuzumab <b>Handelsnavn</b> Empliciti® <b>Lægemiddelklasse</b> Antineoplastiske antistoffer	I kombination med lenalidomid og dexamethason til behandling af voksne patienter med myelomatose som har modtaget mindst én tidligere behandling.	Elotuzumab + lenalidomid + dexamethason <b>Mindst én tidligere behandling</b>
<b>Generisk navn</b> Thalidomid <b>Handelsnavn</b>  <b>Lægemiddelklasse</b> Immunmodulerende stoffer	I kombination med melphalan og prednison til patienter med myelomatose ældre end 65 år som er uegnede til HDT/STS.	Thalidomid + melphalan + prednison <b>Behandlingsnaive</b>
<b>Generisk navn</b> Lenalidomid <b>Handelsnavn</b> Revlimid® <b>Lægemiddelklasse</b> Immunmodulerende stoffer	Som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling til voksne patienter med nydiagnosticeret myelomatose som har gennemgået HDT/STS.  I kombination med dexamethason til behandling af behandlingsnaive patienter der er uegnede til HDT/STS.  I kombination med melphalan og prednison efterfulgt af lenalidomid-vedligeholdelsesbehandling til patienter der er uegnede til HDT/STS.  I kombination med dexamethason til voksne patienter med myelomatose der har fået mindst en tidligere behandling.	Monoterapi Vedligeholdelse efter HDT/STS  Lenalidomid + dexamethason <b>Behandlingsnaive</b>  Lenalidomid + melphalan + prednison <b>Behandlingsnaive</b>  Lenalidomid + dexamethason <b>Mindst én tidligere behandling</b>
<b>Generisk navn</b> Pomalidomid <b>Handelsnavn</b> Imnovid® <b>Lægemiddelklasse</b> Immunmodulerende stoffer	I kombination med dexamethason til voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose som har modtaget mindst to tidligere behandlinger inkl. lenalidomid og bortezomib, og som har vist sygdomsprogression under den sidste behandling.	Pomalidomid + dexamethason <b>Tidligere mindst to behandlinger</b>
<b>Generisk navn</b> Panobinostat <b>Handelsnavn</b> Farydak® <b>Lægemiddelklasse</b> Histondeacetylasehæmmer	I kombination med bortezomib og dexamethason til voksne patienter med recidiverende og/eller refraktær myelomatose som har modtaget mindst to tidligere behandlinger inklusive bortezomib og en immunmodulerende behandling.	Panobinostat + bortezomib + dexamethason <b>Tidligere mindst to behandlinger</b>
<b>Generisk navn</b> Dexamethason <b>Handelsnavn</b> Neofordex® mfl. <b>Lægemiddelklasse</b> Immunsuppressive stoffer	I kombination med andre lægemidler til behandling af voksne patienter med symptomgivende myelomatose.	Forskellige kombinationer <b>Behandlingsnaive</b>

Lægemiddel	EMA-godkendt indikation	Godkendte kombinationer og linjer
<b>Generisk navn</b> Prednison <b>Handelsnavn</b> Flere generiske <b>Lægemiddelklasse</b> Immunsuppressive stoffer	Fremgår af produktresumeeer for de øvrige lægemidler.	
<b>Generisk navn</b> Doxorubicin <b>Handelsnavn</b> Caelyx® <b>Lægemiddelklasse</b> Topisomeraseenzymhæmmer	I kombination med bortezomib til behandling af progressiv myelomatose til patienter som tidligere har modtaget mindst én behandling, og som har gennemgået eller er uegnet til HDT/STS.	Bortezomib + doxorubicin <b>Tidligere mindst én behandling</b>
<b>Generisk navn</b> Melphalan <b>Handelsnavn</b> Alkeran® <b>Lægemiddelklasse</b> Alkylerende middel	Til patienter med myelomatose (produktresumé.dk).	