

Medicinrådets  
evidensgennemgang  
vedrørende lægemidler til  
nydiagnosticerede patienter  
med knoglemarvskræft, der  
ikke er kandidater til HDT

Medicinrådets behandlingsvejledning

# Beh



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Når behandlingsvejledningerne bliver udarbejdet, er rollefordelingen mellem de tre enheder følgende:

- *Rådet* beslutter, hvilke behandlingsvejledninger der skal udarbejdes eller opdateres, og godkender de endelige dokumenter.
- *Sekretariatet* er overordnet projekt- og metodeansvarlige, faciliterer fagudvalgets arbejde og udarbejder udkast til dokumenterne.
- *Fagudvalgene* bidrager med specifik viden om sygdom og behandling inden for deres fagområde og samarbejder med sekretariatet om udkast til behandlingsvejledninger inden for et sygdomsområde.

## Om behandlingsvejledninger

Formålet med Medicinrådets behandlingsvejledninger er at vurdere, hvilke lægemidler der ud fra en samlet klinisk og økonomisk betragtning er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde.

Behandlingsvejledningen indeholder Medicinrådets kliniske vurdering af de lægemidler, der kan sammenlignes, inden for et sygdomsområde. Relevante overvejelser er typisk:

- Hvilke lægemidler udgør den bedste behandling, og betragtes nogle af dem som ligeværdige alternativer til den relevante patientgruppe?
- Hvilke patienter kan behandles med lægemidlerne?

Desuden adresserer behandlingsvejledningen, hvilke kriterier der er for anvendelse af lægemidlerne:

- Kriterier for opstart af behandling.
- Kriterier for skift af behandling.
- Kriterier for stop eller dosisjustering af behandling.

Medicinrådets behandlingsvejledning inkluderer følgende dokumenter: protokol, evidensgennemgang og opsummering. På baggrund af behandlingsvejledningen kan Medicinrådet udarbejde en evt. omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation.

I *Medicinrådets evidensgennemgang* (dette dokument) er datagrundlaget og resultaterne nærmere beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i en protokol, der er godkendt af Rådet tidligere. I evidensgennemgangen tager Medicinrådet blandt andet stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

For yderligere information se *Metodevejledning for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme sygdomsområde*. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside.



## Dokumentoplysninger

**Godkendelsesdato** 29. april 2026

**Dokumentnummer** 240485

**Versionsnummer** 1.0

© Medicinrådet, 2026  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 30. april 2026



# Indholdsfortegnelse

<b>1. Baggrund</b>	<b>7</b>
<b>2. Introduktion</b>	<b>7</b>
2.1 Knoglemarvskræft	7
Forekomst og nye tilfælde af knoglemarvskræft	7
Cytogenetik og risikoprofil	8
2.2 Behandling af knoglemarvskræft	9
<b>3. Metoder</b>	<b>9</b>
3.1 Kliniske spørgsmål	10
Klinisk spørgsmål 1	10
Effekt mål	10
3.2 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	11
Medicinrådets vurderinger	11
Litteratursøgning	12
Virksomhedsbidrag	12
Udvælgelse af litteratur	12
Protokolafvigelse	12
3.3 Dataekstraktion	12
3.4 Databehandling og analyse	12
<b>4. Resultater</b>	<b>16</b>
3.5 Evidensgrundlag	16
Identificeret litteratur	16
Studie- og populationskarakteristika	16
3.6 Resultater for klinisk spørgsmål 1	22
Resultater pr. effekt mål	24
3.7 Samlet overlevelse (kritisk)	24
3.8 Progressionsfri overlevelse (vigtig)	25
3.9 Progressionsfri overlevelse 2 (vigtig)	29
3.10 Behandlingsophør grundet bivirkninger (vigtig)	31
3.11 Helbredsrelateret livskvalitet (vigtig)	32
3.12 Sikkerhed, herunder bivirkninger grad 3-4, som har klinisk betydning (vigtig)	33
3.13 Kvalitetsvurdering af evidensen	38
3.14 Vurdering af ligestilling af lægemidlerne	38
3.15 Klinisk sammenligningsgrundlag	39
3.16 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler	40
Administration, patientværdier og præferencer	40
Sekventiel behandling	40
<b>5. Kriterier for anvendelse</b>	<b>41</b>



6.	Referencer .....	42
7.	Sammensætning af fagudvalg .....	45
8.	Versionslog .....	46
9.	Bilag.....	48



# Forkortelser

<b>Bor:</b>	Bortezomib
<b>Dar:</b>	Daratumumab
<b>Dex:</b>	Dexamethason
<b>DMSG</b>	Dansk Myelomatose Studiegruppe
<b>EMA:</b>	European Medicines Agency
<b>EORTC- QLQ- C30:</b>	European Organisation for Research and Treatment Quality of Life Questionnaire – Cancer (30 items)
<b>HDT:</b>	Højdosiskemoterapi med stamcellestøtte
<b>IMIDs:</b>	Immunmodulerende stoffer
<b>IPTW:</b>	<i>Inverse probability of treatment weighting</i>
<b>Isa:</b>	Isatuximab
<b>ISS:</b>	<i>The Multiple Myeloma International Staging System</i>
<b>Len:</b>	Lenalidomid
<b>MAIC:</b>	<i>Matching adjusted indirect comparison</i>
<b>MRD:</b>	<i>Minimal residual disease</i>
<b>OS:</b>	<i>Samlet overlevelse</i>
<b>PFS:</b>	<i>Progressionsfri overlevelse</i>



# Begreber

<b>Refraktæritet:</b>	Behandlingsrefraktæritet er defineret ved sygdomsprogression under behandling eller inden for 60 dage efter behandlingsophør [1]
<b>Relaps:</b>	Relaps (tilbagefald) er defineret ved sygdomsprogression mere end 60 dage efter afsluttet behandling.
<b>Behandlingslinje:</b>	En behandlingslinje består af mindst én komplet serie af ét lægemiddel, et regime bestående af en kombination af flere lægemidler eller en planlagt sekventiel behandling af flere regimer (f.eks. betragtes følgende som 1. linjebehandling: 3-6 serier af initial behandling med bortezomib, lenalidomid og dexamethason efterfulgt af højdosiskemoterapi med stamcellestøtte, konsoliderende behandling og lenalidomid vedligeholdelsesbehandling) [2].
<b>Ny behandlingslinje:</b>	<p>En behandling anses som en ny behandlingslinje, hvis en af følgende tre er opfyldt [2]:</p> <p>Opstart af en ny behandlingslinje efter ophør af en tidligere linje: Hvis et behandlingsregime stoppes uanset årsag og et andet regime opstartes, bør det betragtes som en ny behandlingslinje. Et regime anses som ophørt, hvis behandling med alle lægemidlerne i det pågældende regime er ophørt. Et regime betragtes ikke som ophørt, hvis behandling med nogle, men ikke alle lægemidlerne i det pågældende regime er ophørt.</p> <p>Ikke planlagt tilføjelse eller substitution af et eller flere lægemidler i et eksisterende regime: Ikke planlagt tilføjelse af et nyt lægemiddel eller skift til et andet lægemiddel (eller kombination af lægemidler) uanset årsag betragtes som en ny behandlingslinje.</p> <p>Højdosiskemoterapi med stamcellestøtte (HDT): Hos patienter, der behandles med HDT mere end én gang, undtaget i tilfælde af planlagt tandem HDT med et prædefineret interval (f.eks. tre måneder), bør hver HDT (autolog eller allogent) betragtes som en ny behandlingslinje uanset om induktionsbehandlingen er den samme eller ej.</p>
<b>Afbrydelser og dosismodifikationer [2]:</b>	<p>Hvis et regime afbrydes eller stoppes uanset årsag, og det samme lægemiddel eller lægemiddelkombination opstartes igen, uden noget andet regime har været anvendt i den mellemliggende periode, bør det betragtes som den samme behandlingslinje (også hvis det opstartes igen med dosisjusteringer).</p> <p>Men hvis et regime afbrydes eller stoppes uanset årsag og opstartes igen på et senere tidspunkt, hvor der i mellemtiden har været anvendt ét eller flere andre regimer, eller hvis regimet er modificeret ved tilføjelse af ét eller flere lægemidler, bør det betragtes som forskellige behandlingslinjer.</p> <p>Dosismodifikation inden for samme regime bør ikke betragtes som en ny behandlingslinje.</p>



# 1. Baggrund

Medicinrådet besluttede den 24. september 2025 at opdatere behandlingsvejledningen vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft. Medicinrådet har opdelt protokol og behandlingsvejledning for afgrænsede populationer. Denne behandlingsvejledning omhandler behandling i 1. linje, dvs. nydiagnosticerede patienter, og er afgrænset til patienter, som ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT).

Et af formålene med opdateringen af behandlingsvejledningen er at indplacere de behandlingsmuligheder, som er blevet godkendt til markedsføring af EMA siden seneste opdatering, såfremt det er et relevant behandlingsalternativ i dansk klinisk praksis. Derfor bygger denne opdatering af behandlingsvejledningen, i det omfang det er muligt, på de vurderinger, som Medicinrådet har foretaget af nye lægemidler til behandling af knoglemarvskræft. Hvis der er kommet nye data siden vurderingerne, er disse data inddraget i opdateringen af behandlingsvejledningen i den udstrækning, det er relevant.

## 2. Introduktion

### 2.1 Knoglemarvskræft

Knoglemarvskræft (myelomatose) er en uhelbredelig og livsforkortende sygdom. Der findes dog gode behandlingsmuligheder, der gør, at man kan bringe sygdommen i ro og leve med den i flere år. Sygdommen udgår fra knoglemarvens plasmaceller og kan påvirke en række forskellige organsystemer. Herunder skeletdestruktion, der kan vise sig ved brud på knoglerne, smerter i knoglerne, sammenfald af ryghvirvlerne og forhøjet kalk i blodet. Knoglemarvskræft fortrænger knoglemarvens raske væv, hvilket resulterer i et svækket immunforsvar og blodmangel.

De syge plasmaceller producerer et ikke funktionelt antistof (m-komponent) og/eller dele heraf (frie lette kæder). De frie lette kæder kan aflejre sig i nyrerne, hvilket kan give nyresvigt [3]. M-komponenten og de frie lette kæder kan måles i blod og urin og bruges til at stille diagnosen og følge sygdommens udvikling.

Dansk Myelomatose Studiegruppe (DMSG) har udgivet en klinisk retningslinje for diagnostik og opfølgning, som anvendes i dansk klinisk praksis [4].

#### **Forekomst og nye tilfælde af knoglemarvskræft**

Knoglemarvskræft er den næsthyppest hyppigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark. DMSG anslår i deres årsrapport fra 2023, at ca. 3.400 patienter lever med sygdommen [5]. Risikoen for at få knoglemarvskræft stiger med alderen og forekommer lidt hyppigere hos mænd end hos kvinder. Der diagnosticeres ca. 425 behandlingskrævende patienter



om året i Danmark, og medianalderen for patienterne er ca. 72 år [5]. Antallet af patienter med knoglemarvskræft er stigende på grund af befolkningens stigende middellevetid samt forbedrede behandlingsmuligheder gennem de seneste årtier. Prognosen er forbedret efter indførelsen af højdosiskemoterapi med stamcellestøtte (HDT) i 1990'erne, efterfulgt af nye lægemidler (proteasomhæmmere, immunmodulerende stoffer (IMiDs) og monoklonale antistoffer) samt forbedret knoglebeskyttende behandling. Dette har f.eks. betydet, at behandlinger i første linje differentieres ift. om patienterne er egnede eller ikke-egne til HDT. Siden 2024 er også tilkommet nye behandlingsmuligheder i form af bispecifikke antistoffer og CAR-T celle behandlinger, som også forventes at påvirke prognosen positivt. Estimer for overlevelse er opgjort i Tabel 1.

**Tabel 1. Estimer for overlevelse**

	Yngre (<70 år)*	Ældre (>70 år)*	Alle	Kilde
3-års OS	81 %	59 %	69 %	DMSG årsrapport 2023 [3]
5-års OS	72 %	40 %	53 %	DMSG årsrapport 2023 [3]

	Kandidater til HDT	Ikke-kandidater til HDT	Alle	Kilde
Forventet median OS	7 år	3 år	5 år	KB (baseret på estimer fra <a href="http://www.dst.dk">www.dst.dk</a> ) [5]

DMSG: Dansk Myelomatose Studieggruppe; DST: Danmarks Statistik; KB: Kræftens Bekæmpelse

\* Typisk vil en kandidat til HDT være i god almentilstand, uden betydende komorbiditet og yngre end 70 år. Alder under og over 70 år er derfor nogenlunde de samme grupper som kandidater og ikke-kandidater til HDT.

### Cytogenetik og risikoprofil

I kræftcellerne findes der en række forskellige kromosomforandringer (cytogenetiske afvigelser), der har betydning ift. prognosen, og hvordan lægemidlerne virker. På den baggrund opdeles sygdommen i højrisiko eller standardrisiko cytogenetik [5,6].

Ud over den cytogenetiske risikoprofil inddrages følgende faktorer i den prognostiske vurdering: *The Multiple Myeloma International Staging System (ISS)* og niveauet af laktatdehydrogenase. ISS har 3 stadier, I-III, hvor patienter med stadie III har den dårligste prognose. Alle faktorer inddrages for at vurdere, om patienten har en højrisikoprofil. Den samlede risikoprofil anvendt frem til nu hedder R-ISS stadium. Der findes en nyere definition [7], som dog endnu ikke er anvendt i de kliniske studier. I Danmark har risikoprofilen betydning ift. prognostisering og ved deltagelse i forskning, men anvendes ikke rutinemæssigt ved behandlingsvalg hos patienter, som ikke er HDT-egne.



## 2.2 Behandling af knoglemarvskræft

Behandlingen af knoglemarvskræft varetages på de hæmatologiske afdelinger. Den medicinske behandling består af forskellige lægemiddelkombinationer, da kombinationer har vist sig mere effektive end enkeltstofbehandlinger [8]. Ved knoglebrud, truende knoglebrud og medullært tværsnitssyndrom suppleres behandlingen med stråleterapi og/eller kirurgi. Behandlingen er ikke kurativ, så ud over forlænget overlevelse er målet med behandlingen at give patienterne længst mulige sygdomsfrie perioder med bedst mulig livskvalitet.

Når en patient diagnosticeres med behandlingskrævende knoglemarvskræft, bliver det vurderet, hvorvidt patienten er kandidat til HDT eller ej. Patienter, der ikke vurderes at være egnede til HDT, er typisk karakteriseret ved at være ældre (>65-70 år), og/eller have en dårligere almen tilstand og betydende komorbiditet. Vurderingen sker i dialog med patienten, hvor fordele og risici ved HDT belyses. Uanset årsagen til fravalg af HDT, vil disse patienter indgå i kategorien 'ikke HDT-egne'.

Medicinerådet anslår, at der i Danmark er ca. 280 patienter årligt, som vurderes ikke at være kandidater til HDT, og dermed kan behandles med de lægemiddelkombinationer, som fremgår af afsnit 3.1. Medicinerådet vurderer, at ca. 20 % af patienterne ikke vil få behandling i 2. linje. Dette estimat er baseret på en dansk undersøgelse med data fra år 2010-2016, fra et enkelt center (n=303) [9]. Da der siden er markedsført flere effektive behandlinger, kan estimatet være misvisende. Frafaldet skyldes delvist den forholdsvis høje alder ved diagnose og relativt lange progressionsfri overlevelse, som betyder, at nogle patienter ikke lever længe nok til at nå at få efterfølgende behandling eller blive så alderssvækket, at de ikke vil ønske at fortsætte med efterfølgende behandling.

Behandlingsmulighederne i efterfølgende linjer afgøres af eventuel refraktæritet overfor lægemidler, der er indgået i tidligere behandlinger. Behandlingsvalget foretages i samråd mellem læge og patient under hensyntagen til effekt af tidligere behandling, bivirkninger til tidligere behandlinger, alment funktionsniveau (performance status), komorbiditet og patientpræferencer, herunder antallet af behandlingsfremmøder. Jf. Medicinerådets lægemiddelrekommandation er lægemiddelpriser afgørende for behandlingsvalget i tilfælde, hvor behandlinger er vurderet at være ligestillede på effekt og bivirkninger.

## 3. Metoder

I protokollen fra den 18. februar 2026 er metoder for evidensgennemgangen beskrevet.

Den systematiske litteraturgennemgang tager afsæt i det kliniske spørgsmål, der blev fastsat i protokollen, og fremgår af afsnit 2. Med udgangspunkt i dette har Medicinerådet foretaget en systematisk søgning efter og screening af litteratur, hvilket er beskrevet i afsnit 3.2. Ekstraktion af data for de valgte effektmål er beskrevet i afsnit 3.3, de anvendte analyser er beskrevet i afsnit 3.4 og evidensen er vurderet i afsnit 3.7. Resultaterne danner grundlag for den samlede kliniske vurdering af, hvorvidt lægemidlerne kan ligestilles.



## 3.1 Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til at sammenligne effekt og sikkerhed af lægemidler til den samme patientgruppe. Til et klinisk spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), og behandlingerne (interventioner), de behandlinger, der sammenlignes med (komparatorer) og hvordan effekten evalueres (effekt mål).

### Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle på behandlinger til nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, der *ikke* er kandidater til HDT?

#### Population

Nydiagnosticerede patienter med behandlingskrævende knoglemarvskræft, som *ikke* er kandidater til behandling med HDT.

#### Interventioner

Interventionerne er de lægemiddelkombinationer, som fremgår af Tabel 2.

**Tabel 2. Overblik over de lægemiddelkombinationer, der indgår i behandlingsvejledningen vedr. nydiagnosticerede patienter, som ikke er kandidater til HDT.**

Lægemiddelkombination
Bortezomib + lenalidomid + dexamethason (BorLenDex)
Daratumumab + bortezomib + lenalidomid + dexamethason (DarBorLenDex) *
Daratumumab + bortezomib + melphalan + prednison (DarBorMelPred)
Daratumumab + lenalidomid + dexamethason (DarLenDex)
Isatuximab + bortezomib + lenalidomid + dexamethason (IsaBorLenDex) **
Lenalidomid + dexamethason (LenDex)

\*Lægemiddelkombination, der er vurderet af Medicinrådet i en proces for direkte indplacering samtidig med udarbejdelse af behandlingsvejledningen. Dermed tager Rådet stilling til anbefaling/ikke-anbefaling i forbindelse med opdatering af lægemiddelrekommandationen.

\*\* Lægemiddelkombination, som ikke er anbefalet af Medicinrådet.

#### Komparator

Behandlingerne vil blive sammenlignet indbyrdes og er dermed hinandens komparatorer.

#### Effekt mål

De effekt mål, som Medicinrådet har defineret og beskrevet i protokollen, fremgår af Tabel 3. Fagudvalget har også overvejet, om man kan anvende *Minimal Residual Disease* (MRD)-negativitet som et surrogatmål for overlevelse (OS)/progressionsfri overlevelse (PFS), men har valgt at afstå fra dette, da MRD-negativitet endnu ikke er et EMA godkendt effekt mål.



**Table 3. Effektmål defineret for det kliniske spørgsmål**

Effektmål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse (OS)	Kritisk	Median overlevelse i antal måneder	6 mdr.
		Andel, som fortsat er i live ved længst mulige opfølgningstidspunkt	10 %-point (hvis median OS ikke er nået)
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtigt	Median PFS i antal måneder	6 mdr.
		Andel, som fortsat er i live og progressionsfri ved opstart af næste behandlingslinje	10 %-point (hvis median PFS ikke er nået)
Progressionsfri overlevelse efter næste behandlingslinje (PFS2)	Vigtigt	Median PFS i antal måneder	6 mdr.
		Andel, som fortsat er i live og progressionsfri efter opstart af næste behandlingslinje	10 %-point (hvis median PFS2 ikke er nået)
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Vigtigt	Andel patienter som ophører med behandling i studierne på grund af bivirkninger (adverse events)	10 %-point
Helbredsrelateret livskvalitet	Vigtigt	Antal points ændring over tid målt med EORTC QLQ-C30	10 %- point
Bivirkninger	Vigtigt	Andel af patienter med bivirkninger af grad 3-4, som har en klinisk betydning	10 %-point
		Kvalitativ gennemgang af rapporterede bivirkninger	

\*For alle effektmål anvender Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid

## 3.2 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Datagrundlaget for denne opdatering af behandlingsvejledningen er baseret på 1) interventioner som har været eller aktuelt er under vurdering i Medicinrådet, 2) systematisk litteratursøgning og 3) virksomhedsbidrag.

### Medicinrådets vurderinger

I datagrundlaget er der medtaget data og analyser, som indgår i ansøgninger fra de markedsførende virksomheder og/eller i Medicinrådets vurderinger vedr. følgende behandlinger:



- Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason til nydiagnosticerede patienter, der ikke er kandidater til HDT
- Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason til nydiagnosticerede patienter, der ikke er kandidater til HDT
- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason til nydiagnosticerede patienter, der ikke er kandidater til HDT

### Litteratursøgning

Medicinerådet har søgt efter primærstudier og systematiske oversigtsartikler i en systematisk litteratursøgning den 9. marts 2026. Den anvendte søgeprotokol fremgår af Bilag 1: Søgestreng.

### Virksomhedsbidrag

Lægemiddelvirksomheder med tilladelse til at markedsføre de beskrevne interventioner i Danmark blev desuden inviteret til at indsende relevant litteratur. Den indsendte litteratur blev screenet efter samme kriterier som artikler identificeret i litteratursøgningen.

### Udvælgelse af litteratur

Medicinerådet har screenet artiklerne for, om de stemmer overens med de definerede kliniske spørgsmål og effektmål samt kriterier for studie- og publikationstyper.

### Protokolafvigelser

Udover den systematiske litteratursøgning har Medicinerådet inddraget 'VRD lite'-studiet, på baggrund af fagudvalgets kendskab til dette. Selv om det er et fase II-studie, er det medtaget for at belyse effekt og bivirkninger ved et mere skånsomt doseringsregime af BorLenDex

Derudover blev et fase II-studie (REST) inkluderet, på baggrund af virksomhedsbidrag. Studiet er medtaget for at belyse effekt og bivirkninger ved behandling med IsaBorLenDex i en ældre population.

Der blev ikke fundet studier med en ældre population for de øvrige interventioner.

## 3.3 Dataekstraktion

Ekstraktion af data blev foretaget på baggrund af effektmålene beskrevet i Tabel 3.

## 3.4 Databehandling og analyse

I evidensgennemgangen er der anvendt følgende metoder (i prioriteret rækkefølge) til sammenligning af lægemidler:



1. Direkte sammenligninger fra randomiserede kliniske studier
2. Indirekte sammenligninger med data fra relevante behandlingsarme fra randomiserede kliniske studier
3. Kvalitative sammenligninger med data fra relevante behandlingsarme fra randomiserede kliniske studier

I Tabel 4 fremgår en oversigt over analysemetoder og populationer for hvert effektmål, som også uddybes nedenfor. Der er i flere sammenligninger anvendt analyser fra ansøgninger indsendt til Medicinrådet. Ansøgninger offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside, når sagen er afsluttet.

### Indirekte sammenligninger

Der findes netværksmetaanalyser (NMA) med indirekte sammenligning af de relevante interventioner. Disse analyser er ikke anvendt i vurderingen, fordi SWOG-studiet, som indgår i netværket, adskiller sig væsentligt fra de andre studier ift. studie- og populationskarakteristika. Dermed er en fundamental forudsætning for at foretage en NMA ikke opfyldt. Der findes subgruppeanalyser fra SWOG, opdelt på alder og HDT-status. Randomiseringen er dog ikke stratificeret for disse variable, og er derfor brudt i subgruppeanalyserne. Derfor vurderer Medicinrådet, at der ikke er grundlag for at anvende en NMA til at sammenligne interventionerne.

SWOG-studiet er desuden nødvendigt at inkludere for at kunne udarbejde en indirekte sammenligning mellem DarLenDex og BorLenDex. Derfor vurderer Medicinrådet, at der ikke er grundlag for at anvende en indirekte statistisk analyse til at sammenligne interventionerne med hinanden, som derfor er sammenlignet kvalitativt.

For sammenligningen mellem IsaBorLenDex vs. DarBorLenDex (ikke-HDT subgruppe) har Medicinrådet udarbejdet en indirekte analyse (Buchers analyse). For denne sammenligning er det en mulighed at foretage en Buchers analyse, da studierne, IMROZ og CEPHEUS, har en fælles komparator (BorLenDex), og studierne vurderes at være tilstrækkeligt sammenlignelige ift. studiedesign, patientpopulationer og effektmål.

For sammenligningen mellem DarBorLenDex (ikke-HDT subgruppe) vs. DarLenDex anvender Medicinrådet en uforankret indirekte sammenligning, *inverse probability of treatment weighting* (IPTW), foretaget af virksomheden Johnson & Johnson i deres ansøgning om direkte indplacering af DarBorLenDex i denne behandlingsvejledning ([Daratumumab \(Darzalex\) i komb. m. bortezomib, lenalidomid og dexamethason](#)). Medicinrådet vurderer, at denne sammenligning kan anvendes, da studiedesign, populationer og effektmål er tilstrækkeligt tilsvarende hinanden.

For sammenligningen mellem IsaBorLenDex og hhv. DarLenDex og DarBorMelPred anvender Medicinrådet to indirekte, uforankrede *Matching adjusted indirect comparisons* (MAIC) foretaget af virksomheden Sanofi i deres ansøgning om vurdering af IsaBorLenDex ([Isatuximab \(Sarclisa\) i komb. med bortezomib, lenalidomid og dexamethason - Knoglemarvskræft](#)). Medicinrådet vurderer, at denne sammenligning kan anvendes, da studiedesign, populationer og effektmål er tilstrækkeligt tilsvarende hinanden.



**Tabel 4. Overblik over sammenligninger mellem interventioner, herunder analysemetode, population og hvilke effektmål sammenligningerne er anvendt til at belyse.**

Analysemetode	Studie	Population	Intervention i klinisk studie	Komparator i klinisk studie	Effektmål
<b>Direkte sammenligninger (parvise sammenligninger fra kliniske studier)</b>					
-	CEPHEUS	Ikke-HDT subgruppe	DarBorLenDex	BorLenDex	OS PFS
-	IMROZ	ITT-population	IsaBorLenDex	BorLenDex	PFS2 Livskvalitet
-	MAIA	ITT-population	DarLenDex	LenDex	Behandlingsophør Bivirkninger grad 3-4
<b>Indirekte sammenligninger (ved grundlag for analyse af interventioner fra forskellige studier)</b>					
Buchers (udarbejdet af Medicinrådet)	IMROZ	ITT population	IsaBorLenDex	-	OS
	CEPHEUS	Ikke-HDT subgruppe	DarBorLenDex	-	
IPTW (udarbejdet af Johnson & Johnson)	CEPHEUS	Ikke-HDT subgruppe	DarBorLenDex	-	PFS
	MAIA	IPTW-vægtet	DarLenDex	-	<i>Analysemetode fremgår under afsnit vedr. effektmål:</i>
MAIC (udarbejdet af Sanofi)	IMROZ	MAIC-vægtet	IsaBorLenDex	-	PFS2 Livskvalitet
	MAIA	ITT-population	DarLenDex	-	<i>Uden analyse:</i> Behandlingsophør Bivirkninger grad 3-4
MAIC (udarbejdet af Sanofi)	ALCYONE	ITT-population	DarBorMelPred	-	
	IMROZ	MAIC-vægtet	IsaBorLenDex		
<b>Kvalitative sammenligninger (hvor der ikke er direkte sammenligninger eller grundlag for indirekte sammenligninger)</b>					
DarLenDex vs. BorLenDex	MAIA	ITT-population	DarLenDex	-	OS
	CEPHEUS	ikke-HDT subgruppe	-	BorLenDex	PFS Behandlingsophør
	IMROZ	ITT-population	-	BorLenDex	Bivirkninger grad 3-4



Analysemetode	Studie	Population	Intervention i klinisk studie	Komparator i klinisk studie	Effekt mål
DarBorLenDex vs. DarBorMelPred	CEPHEUS	ikke-HDT subgruppe	DarBorLenDex		OS
	ALCYONE	ITT-populationen	DarBorMelPred		PFS
Forskellige doseringsregimer af BorLenDex	'VRD-lite'	ITT-populationen	BorLenDex (singlearm studie med mere skånsom dosering)		PFS
	CEPHEUS	ikke-HDT subgruppe		BorLenDex	Behandlingsophør Bivirkninger grad 3-4
	IMROZ	ITT-population		BorLenDex	
IsaBorLenDex i en population med ældre (≥80 år) vs. i alderen 60-80 år	REST	ITT-population	IsaBorLenDex (singlearm studie, hvor 1/3 af patienterne er ≥80 år)		Bivirkninger grad 3-4
	IMROZ	ITT-population	IsaBorLenDex		

ITT: *intention-to-treat*

IPTW: *Inverse probability of treatment weighting*

MAIC: *Matching adjusted indirect comparison*

### Analyseltilgang

I sammenligningerne adresseres først den relative forskel mellem interventionerne for de enkelte effektmål, hvis denne foreligger. For sammenligninger hvor konfidensintervallet for hazard ratio (HR) indeholder værdien 1, konkluderer Medicinrådet, at der ikke er påvist en statistisk signifikant forskel mellem interventionerne, hvormed de ikke antages at adskille sig i effekt på effektmålet.

Hvis konfidensintervallet for HR ikke indeholder værdien 1, er der en statistisk signifikant forskel mellem interventionerne. Hvis det er tilfældet, anvendes de absolutte forskelle i medianen til at vurdere, om forskellen i OS og/eller PFS mellem interventionerne er af en størrelsesorden, der er klinisk relevant. Jf. Tabel 3, er den mindste kliniske relevante forskel (MKRF) i median OS og PFS fastsat til 6 mdr. Hvis medianen for effektmålet ikke er opnået, anvendes de absolutte forskelle i raterne (andelen af patienter som er i live/progressionsfri ved et givent tidspunkt), til at vurdere, om forskelle i OS-raterne og/eller PFS-raterne mellem interventionerne overstiger MKRF, som er fastsat til 10 %-point. Konfidensintervaller for forskelle i rater er udregnet baseret på hazard ratioens konfidensinterval og komparatorraten. Konfidensintervaller, hvor signifikansniveauet afviger fra 5 %, er omregnet til 95 % konfidensintervaller for at sikre den samme tilgang til alle sammenligninger. Omregningen er udført ved baseret på det rapporterede



konfidensinterval at estimere standardfejlen for  $\log(\text{HR})$ , hvorefter et justeret konfidensinterval udregnes.

Hvis alle værdier i konfidensintervallet, inkl. punkttestimatet, overstiger MKRF, er der tale om en klinisk relevant forskel. Hvis punkttestimatet – men ikke alle værdier i konfidensintervallet – overstiger MKRF, er det mere usikkert, om forskellen kan betragtes som klinisk relevant. I tilfælde, hvor MKRF (punkttestimat samt konfidensinterval) overlapper i sammenligningen af to eller flere lægemidler, kan effekten af disse som hovedregel ligestilles.

For sammenligninger hvor der ikke foreligger en statistisk analyse har Medicinrådet foretaget en kvalitativ sammenligning.

## 4. Resultater

I de følgende afsnit er den identificerede litteratur, studiekarakteristika og resultater beskrevet. Den kliniske ligestilling bygger på en samlet vurdering af effektmålene samt andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.

### 3.5 Evidensgrundlag

I nedenstående præsenteres det samlede resultatet af litteraturgennemgangen.

#### Identificeret litteratur

848 referencer blev screenet på titel- og abstract-niveau, og 30 på fuldtekstniveau. 22 referencer blev inkluderet, med data fra i alt 7 studier, hvoraf 4 randomiserede studier blev inkluderet i de sammenlignende analyser. Udvælgelse af litteratur fremgår af Bilag 2: Prismadiagrammer.

#### Studie- og populationskarakteristika

Af Bilag 3 fremgår oversigter over studiekarakteristika for de inkluderede studier. Der fremgår ligeledes en oversigt over regler for censureringer samt oversigt over lægemidlernes dosis og administrationsfrekvens fra de kliniske studier.

Baselinekarakteristika fremgår af Tabel 5.

#### Studierne

De fire studier, som primært danner grundlag for evidensgennemgangen er beskrevet i tabellerne vedr. studie- og baselinekarakteristika. Her fremgår også SWOG-studiet for at synliggøre studiets karakteristika, der adskiller sig væsentligt fra de andre studier ved at inkludere patienter, som blev vurderet til at være kandidater til HDT, hvilket er årsag til, at det ikke anvendes i evidensgennemgangen.

*ALCYONE* [10–12], *CEPHEUS* [13], *IMROZ* [14] og *MAIA* [15,16] er alle randomiserede, aktivt kontrollerede, ublindede fase 3 studier, som inkluderer patienter med



nydiagnosticeret knoglemarvskræft, der ikke er kandidater til HDT. I CEPHEUS-studiet indgik også patienter, hvor HDT ikke var planlagt som initial behandling (*transplant deferred*), men de er blevet ekskluderet fra populationen som indgår i analyserne. Alle studierne rapporterede OS og PFS som et primært eller et sekundært effektmål. Opfølgningstid for effektmålene varierede mellem studier (Tabel 5 og Tabel 11).

De to studier, REST [17] og 'VRD lite'[18], er desuden medtaget som perspektivering.

*REST* er et fase II, singlearm studie hvor effekten af IsaBorLenDex undersøges blandt patienter, som er mindst 18 år, og med PS=0-3 (status 3 var kun tilladt, hvis det var relateret til knoglemarvskræft). I alt 51 patienter blev inkluderet med en medianalder på 77 år (fra 70 til 88 år). Den mediane opfølgningstid var 27 mdr. Alle lægemidlerne undtagen lenalidomid blevet givet i en tidsbegrænset periode med seponering af dexamethason efter serie 2, bortezomib efter serie 8 og isatuximab efter serie 18. REST anvendes til at belyse bivirkninger af IsaBorLenDex i en population, som også inkluderer patienter over 80 år med dårligere performance status.

'*VRD lite*' [18] er et fase II, singlearm studie hvor effekten af et mere skånsomt regime af BorLenDex undersøges blandt patienter, som er mindst 65 år, ikke er kandidater til HDT, og med PS=0-2. I alt 53 patienter blev inkluderet, med en medianalder på 73 år (fra 65 til 91 år). Den mediane opfølgningstid var 30 mdr. 'VRD lite'-studiet anvendes til at belyse bivirkninger af BorLenDex ved et andet doseringsregime, herunder behandlingsophør pga. bivirkninger, hvilket også sammenholdes med effekten.



**Tabel 5. Baselinekarakteristika for de relevante interventioner (ITT-population medmindre andet er angivet). Lys grå: ikke randomiserede studier (til perspektivering)**

	<b>ALCYONE</b>	<b>CEPHEUS (ikke-HDT)</b>		<b>IMROZ</b>		<b>MAIA</b>		<b>SWOG</b>		<b>'VRD lite'</b>	<b>REST</b>
	<b>DarBorMelPred (N=350)</b>	<b>DarBorLenDex (N=144)</b>	<b>BorLenDex (N=145)</b>	<b>IsaBorLenDex (N=265)</b>	<b>BorLenDex (N=181)</b>	<b>DarLenDex (N = 368)</b>	<b>LenDex (N=369)</b>	<b>BorLenDex (N=242)</b>	<b>LenDex (N=229)</b>	<b>BorLenDex (N=53)</b>	<b>IsaBorLenDex (N=51)</b>
<b>Alder, median (min-max)</b>	71 (40–93)	72 (58-79)	72 (51-80)	72 (60- 80)	72 (55-80)	73 (50-90)	74 (45-89)	63 (56-70)	63 (56-71)	73 (65-91)	77 år (70-88)
<b>Andel <math>\geq 65</math> år, N (%)</b>	314 (90)	142 (99)	143 (99)	257 (97)	172 (95)	IA	IA	93 (38)	109 (47)	IA	51 (100)
<b>Andel <math>\geq 75</math> år, N (%)</b>	104 (30)	>70 år: 109 (76)	>70 år: 110 (76)	69 (26)	57 (32)	160 (44)	161 (44)	IA	IA	IA	33 (65)
<b>Andel <math>\geq 80</math> år, N (%)</b>	IA	0	0	0	0	66 (18)	71 (19)	0	0	IA	16 (31)
<b>Mænd, N (%)</b>	161 (46)	65 (45)	82 (57)	143 (54)	94 (52)	195 (52,8%)	189 (51)	149 (63)	120 (53)	23 (46)	24 (47)
<b>ISS-stadie I, N (%)</b>	69 (20)	50 (35)	49 (34)	90 (35)	47 (27)	98 (27)	103 (28)	78 (30)	75 (29)	19 (38)	10 (20)
<b>ISS-stadie II, N (%)</b>	139 (40)	55 (38)	56 (39)	109 (41)	80 (43)	163 (44)	156 (42)	99 (37)	98 (37)	17 (34)	20 (39)
<b>ISS-stadie III, N (%)</b>	142 (41)	39 (27)	40 (28)	66 (24)	52 (29)	107 (29)	110 (30)	77 (33)	78 (34)	14 (28)	21 (41)
<b>ECOG PS=0-1, N (%)</b>	260 (74)	127 (88)	135 (93)	235 (89)	162 (90)	305 (83)	310 (84)	234 (89)	221 (85)	53 (86)	43 (84)



	ALCYONE	CEPHEUS (ikke-HDT)		IMROZ		MAIA		SWOG		'VRD lite'	REST
<b>ECOG PS<math>\geq</math>2, N (%)</b>	90 (26)	17 (12)	10 (7)	30 (11)	19 (11)	63 (17)	59 (16)	29 (11)	39 (15)	7 (14)	8 (16)
<b>Høj<sup>a</sup> cytogenetisk risiko, N (%)</b>	53 (17)	20 (14)	18 (12)	40 (15)	34 (19)	48(15)	44 (14)	30 (11)	36 (14)	6 (12)	9 (18)
<b>Standard cytogenetisk risiko, N (%)</b>	261 (83)	105 (73)	111 (77)	207 (78)	140 (77)	271 (85)	279 (86)	210 (80)	207 (80)	42 (84)	IA
<b>Ukendt cytogenetisk risiko, N (%)</b>	0	19 (13)	16 (11)	18 (7)	7 (4)	0	0	23 (9)	17 (6)	2 (4)	IA
<b>Median tid fra diagnose til randomisering, mdr.</b>	0,8 (0,1–11,4)	N/A	N/A	1,2 (0,3–48,9)	1,2 (0,3–37,7)	0,95 (0,1; 13,3)	0,89 (0,0; 14,5)	N/A	N/A	IA	IA
<b>Kreatinin clearance &lt; 60 ml/min, N (%)</b>	150 (43)	47 (33)	45 (31)	66 (25)	63 (35%)	162 (44%)	(38%)	N/A	N/A	IA	21 (41)
<b>Kreatinin clearance <math>\geq</math> 60 ml/min, N (%)</b>	200 (57)	97 (67)	100 (69)	199 (75)	118 (65%)	206 (56%)	(62%)	N/A	N/A	IA	30 (59)
<b>Frail<sup>b</sup></b>	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	23 (45)

a se bilag 3, tabel 13 for definition af højrisiko cytogenetik

b målt retrospektivt vha. en skala udviklet på baggrund af FIRST-studiet [19], som kategoriserer patienter som *fit*, *intermediate* og *frail* baseret på alder, *Charlson comorbidity index* (CCI), og ECOG PS. IA: ikke angivet



#### *Prognostiske faktorer: cytogenetisk risikoprofil og ISS-stadie*

Andelen af patienter med højrisiko cytogenetik er højst i BorLenDex-armen i IMROZ-studiet (19 %). I de øvrige studiearme er andelen mellem 12 og 17 %. Der er relativt mange med ukendt status i CEPHEUS-studiet (11-13 %), og en lavere andel med standard risiko i CEPHEUS og IMROZ (73-78 %) sammenlignet med ALCYONE og MAIA (83-86 %). I forhold til ISS-stadie var der lidt færre patienter i kategori III i IMROZ (24-29 %), CEPHEUS (27-28 %) og MAIA (29-30 %) sammenlignet med ALCYONE (36-41 %).

#### *Alder*

I SWOG-studiet er patienterne generelt yngre med en median alder på 63 år. I de øvrige studier var medianalderen 71-74 år. Patienter over 80 år var ekskluderet i IMROZ- og CEPHEUS-studierne, men indgik i MAIA- og ALCYONE-studierne, hvor 18 % - 19 % var 80 år eller derover i MAIA-studiet. Andelen af patienter på 75 år eller derover var 44 % i MAIA-studiet og 30 % i ALCYONE studiet sammenlignet med 26 % - 32 % i IMROZ-studiet, 29 % i CEPHEUS-studiet og 10 % i SWOG-studiet.

#### *Performance status (PS) og nyrefunktion*

I IMROZ- og CEPHEUS-studiere var der en større andel af patienter med en PS på 0-1 (88-93 %) sammenlignet med patienterne i MAIA (83-84 %) og ALCYONE (74-76 %). I SWOG-studiet inkluderede man patienter med PS 3, hvilket man ikke tillod i de andre studier. Andelen af patienter med PS = 3 er ikke angivet, men andelen med mindst PS = 2 (11 % i BorLenDex-armen) er på niveau med de øvrige studiearme, der sammenlignes med (7-17 %, fraset ALCYONE, hvor andelen er 26 % for DarBorMelPred).

For nyrefunktion, som kan have betydning for dosering af lenalidomid, var der en større andel af patienterne i IMROZ (65-75 %) og CEPHEUS (67-69 %) som havde en god nyrefunktion (kreatinin clearance på  $\geq 60$  ml/min) sammenlignet med patienterne i ALCYONE (57 %) og MAIA (56-62 %).

#### *Populationer anvendt i analyserne*

I flere af analyserne er der anvendt subgrupper og/eller vægtede patientpopulationer. I den direkte sammenligning af DarBorLenDex og BorLenDex fra CEPHEUS-studiet er der anvendt en subpopulation, hvor "transplant deferred"-patienter (27 % af populationen) ikke indgår, dvs. patienter, som er egnede til HDT, men hvor man vælger at udskyde HDT til et senere tidspunkt. I den uforankrede indirekte sammenligning af DarBorLenDex, der indgår som intervention, og DarLenDex, der indgår som komparator, har man først ekskluderet patienter over 80 år fra DarLenDex-armen i MAIA-studiet. Dernæst er der foretaget en inverse probability of treatment weighting (IPTW) med ATT-vægte, hvor patienter i DarLenDex-armen vægtes, så den vægtede populations karakteristika svarer til karakteristika for patientpopulationen i DarBorLenDex-armen fra CEPHEUS-studiet på de relevante variable (effektmodifikatorer og prognostiske variable), herunder ISS-stadie, cytogenetisk risiko, alder, performance status, knoglemarvskræft type, ekstramedullær sygdom, IMWG frailty score, køn, estimereret glomerulær filtrationsrate, anæmi og laktatdehydrogenase. Vægtningen af patientpopulationen i DarLenDex-armen medfører, at den effektive stikprøvestørrelse reduceres fra 321 til 285 patienter.



I de uforankrede indirekte analyser, hvor IsaBorLenDex indgår som intervention og hhv. DarLenDex og DarBorMelPred indgår som komparatorer, er der foretaget MAIC analyser. I den indirekte analyse af IsaBorLenDex og DarLenDex er patientpopulationen i IsaBorLenDex-armen fra IMROZ-studiet vægtet, så deres karakteristika for performance status, ISS-stadie, cytogenetisk risiko og kreatin clearance svarer til patientpopulationen i DarLenDex-armen fra MAIA-studiet. I den indirekte analyse af IsaBorLenDex og DarBorMelPred er patientpopulationen i IsaBorLenDex-armen fra IMROZ-studiet også vægtet, så deres karakteristika for performance status, ISS-stadie og cytogenetisk risiko svarer til patientpopulationen i DarBorMelPred-armen fra ALCYONE-studiet. Vægtningen af patientpopulationen i IsaBorLenDex-armen i de to analyser medfører, at de effektive stikprøvestørrelser reduceres fra 265 til hhv. 177 patienter og 141 patienter i sammenligningerne med DarLenDex og DarBorMelPred.

### ***Medicinrådets vurdering af datagrundlaget***

Medicinrådet vurderer, at datagrundlaget for sammenligning af interventionerne er forbundet med væsentlig usikkerhed pga. begrænsninger i muligheder for statistiske analyser, for kort opfølgningstid i forhold til at vurdere effekt på overlevelse/PFS, samt forskelle mellem studiepopulationer.

I evidensgennemgangen indgår uforankrede indirekte analyser, vægtede populationer, og kvalitative sammenligninger, som alle er forbundet med usikkerhed. Uforankrede indirekte sammenligninger hviler på antagelsen om, at der er taget højde for og korrekt justeret for alle effektmodifikatorer og prognostiske variable. Derudover medfører fraværet af en fælles komparator i sammenligningen, at der kan være ukendte faktorer af betydning for resultatet, som det ikke er muligt at justere for.

Vægtede patientpopulationer er tilpasset forskellige studiepopulationer og adskiller sig derfor både fra hinanden og fra de oprindelige ITT-populationer i de kliniske studier. Som konsekvens kan de prognostiske og effektmodificerende karakteristika variere, hvilket kan påvirke sammenligneligheden af de indirekte effektestimater. Derudover medfører vægtningen en væsentlig reduktion i den effektive stikprøvestørrelse, hvilket øger den statistiske usikkerhed. Disse forhold bidrager samlet til usikkerhed i tolkningen af resultaterne fra de uforankrede indirekte analyser. De direkte analyser og de indirekte analyser, som er forankret med en fælles komparator, indebærer ikke disse usikkerheder.

Derudover vurderer Medicinrådet, at der er forskelle i populationskarakteristika for de inkluderede studier, som har betydning for overførbareheden til dansk klinisk praksis.

Generelt er patienterne i de inkluderede studier lidt yngre og i bedre almentilstand end det kan forventes for patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft, som ikke er kandidater til HDT i dansk klinisk praksis. Det er også tilfældet for den anvendte subpopulation fra CEPHEUS-studiet, selvom eksklusion af de "transplant deferred"-patienter gør populationen mere sammenlignelig med patienterne i dansk klinisk praksis.

For SWOG-studiet er det en usikkerhed, at man har inkluderet patienter, som vurderes at være kandidater til HDT, da de typisk er yngre og har færre komorbiditeter end



patienter, som ikke er kandidater til HDT. Derfor anvendes resultater herfra ikke til sammenligning med de øvrige studier. Der findes estimater baseret på subgruppen af patienter, som ikke fik HDT ('Transplant: No') og subgruppen af patienter på mindst 65 år. Randomiseringen er dog ikke stratificeret for disse subgruppe-inddelinger, hvilket indebærer en risiko for bias i analyser baseret på data fra disse subgrupper, idet der kan være en ubalance mellem de to behandlingsarme. Desuden er BorLenDex tidsafgrænset i SWOG-studiet, mens behandlingen i IMROZ og CEPHEUS fortsætter med lenalidomid og dexamethason indtil progression/acceptable bivirkninger. Derfor er SWOG-studiet kun inkluderet for at perspektivere resultaterne fra de øvrige studier.

### 3.6 Resultater for klinisk spørgsmål 1

*Er der klinisk betydende forskelle på behandlinger til nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, der ikke er kandidater til HDT?*

Tabel 6 er en oversigt over de kliniske studier samt de væsentligste informationer, som udgør datagrundlaget til besvarelse af det kliniske spørgsmål. Under hvert effektmål fremgår yderligere resultater.



Tabel 6. Udvalgte data fra de kliniske studier, som udgør datagrundlaget for besvarelse af det kliniske spørgsmål. Grå felter: ikke randomiserede studier (perspektivering)

Klinisk studie: median opfølgningstid	ALCYONE: 72 mdr. (OS 87 mdr.)	CEPHEUS (ikke-HDT): 58 mdr.		IMROZ: 60 mdr.		MAIA: 60 mdr. (OS: 84 mdr.)		'VRD lite': 30 mdr.	REST: 27 mdr.
Intervention	DarBorMelPred	DarBorLenDex	BorLenDex	IsaBorLenDex	BorLenDex	DarLenDex	LenDex	BorLenDex	IsaBorLenDex
Randomiserede patienter	350	144	145	265	181	368	369	53	51
OS andel	4 år: ~70 % 5 år: 65 %	4 år: 78 %	4 år: 71 %	4 år: ~75 % 5 år: 72 %	4 år: ~75 % 5 år: 66 %	4 år: 70 % 5 år: 67 %	4 år: ~60 % 5 år: 54 %	30 mdr.: ~88 %	27 mdr.: 84 %
OS Median	83 mdr.	IN	IN	IN	IN	90 mdr.	64 mdr.	IN	IN
OS HR [95 % CI]		0,66 [0,42; 1,03]		0,78 [0,41; 1,48]		0,67 [0,55; 0,82]		-	-
PFS andel	4 år: ~40 % 5 år: 34 %	4 år: 72 %	4 år: 52 %	4 år: ~72 % 5 år: 63 %	4 år: ~53 % 5 år: 45 %	4 år: 60 % 5 år: 52 %	4 år: 37 % 5 år: 30 %	30 mdr.: ~75 %	27 mdr.: 65 %
PFS Median	37 mdr.	IN	53 mdr.	IN	54 mdr.	62 mdr.	34 mdr.	35 mdr.	IN
PFS HR [95 % CI]	-	0,51 [0,35; 0,74]		0,60 [0,41; 0,88]		0,55 [0,45; 0,67]		-	-
Dødsfald som følge af TEAEs	4 %	13 %	9 %	11 %	5,5 %	10 %	9 %	-	4 %
Perifer neuropati	28 %	60 %	63 %	54 %	61 %	31 %	18 %	60 %	-
Perifer neuropati grad 3-4	1 %	10 %	9 %	7 %	6 %	3 %	1 %	2 %	4 %
Infektioner	67 %	92 %	86 %	IA	IA	90 %	78 %	IA	76 %
Infektioner grad 3-4	23 %	40 %	32 %	45 %	38 %	42 %	29 %	IA	45 %
Pneumoni grad 3-4	13 %	14 %	12 %	20 %	13 %	19 %	11 %	IA	20 %
Behandlingsophør pga. bivirkninger	7 %	8 %	19 %	23 %	26 %	15 %	24 %	4 %	8 %

IA: ikke angivet. IN: ikke nået. ~ aflæst fra graf



### Resultater pr. effektmål

Nedenfor er resultaterne af de kritiske og vigtige effektmål gennemgået samt Medicinrådets vurdering heraf.

## 3.7 Samlet overlevelse (kritisk)

De relative og absolutte forskelle for samlet overlevelse ses i Tabel 7.

**Tabel 7. Relative og absolutte forskelle for samlet overlevelse**

Intervention vs. Komparator	HR [95 % CI]	Absolutte forskelle	
		Median OS	4 års OS-rate
<b>Direkte sammenligninger</b>		beregnet forskel [95%CI]	
DarBorLenDex vs. BorLenDex (CEPHEUS <sup>a</sup> )	0,66 [0,42; 1,03]	IE	9 %-point [-1; 16]
IsaBorLenDex vs. BorLenDex (IMROZ)	0,78 [0,41; 1,48] <sup>b</sup>	IE	0 %-point [-1; 14]
DarLenDex vs. LenDex (MAIA)	0,67 [0,55; 0,82]	26 mdr.	11 %-point [6; 16]
<b>Indirekte sammenligninger</b>		beregnet forskel [95%CI]	
DarBorLenDex vs. IsaBorLenDex (Buchers)	0,85 [0,48; 1,49]	IE	3 %-point [-1; 14]
DarBorLenDex vs. DarLenDex (IPTW <sup>c</sup> )	0,83 [0,55; 1,24]	IE	4 %-point [-1; 12]
IsaBorLenDex vs. DarLenDex (MAIC)	0,90 [0,70; 1,20]	IE	3 %-point [-0,5; 8]
IsaBorLenDex vs. DarBorMelPred (MAIC)	0,83 [0,60; 1,10]	IE	4 %-point [0; 11]
<b>Kvalitative sammenligninger</b>			
DarLenDex (MAIA) vs. BorLenDex (IMROZ)		IE	5 %-point
DarLenDex (MAIA) vs. BorLenDex (CEPHEUS)		IE	1 %-point
DarBorLenDex (CEPHEUS <sup>a</sup> ) vs. DarBorMelPred (ALCYONE)		IE	8 %-point

IE: ikke estimerbar (da medianen ikke er nået for mindst en af behandlingerne).

a: baseret på subgruppen 'ikke HDT-egnede (289/395) i CEPHEUS

b: 99,97 % konfidensinterval

c: data for DarLenDex er baseret på subgruppen ≤80 år i MAIA (n/N=321/368)



### **Medicinrådets vurdering af samlet overlevelse**

For de direkte og indirekte sammenligninger er Medicinrådets vurdering af effekt på samlet overlevelse baseret på de relative forskelle (HR).

For alle interventioner er data for 4-års OS-rater tilgængelige. De beregnede absolutte forskelle for de direkte og indirekte sammenligninger (beregnet ud fra HR samt konfidensintervaller og 4-års-OS-raten for komparator) er præsenteret i Tabel 7.

For de kvalitative sammenligninger er vurderingen baseret på forskellen i punkttestimatet for 4-års-raterne.

### **Lige effektive behandlinger: IsaBorLenDex, DarBorLenDex, DarLenDex, BorLenDex og DarBorMelPred**

De direkte og indirekte sammenligninger viser, at der ikke kan dokumenteres en forskel i effekt på overlevelse for behandlingerne: IsaBorLenDex, DarBorLenDex, DarLenDex, BorLenDex og DarBorMelPred, da konfidensintervallet for HR indeholder værdien 1 i alle sammenligningerne. Disse sammenligninger skal tolkes med forbehold, idet data er umodne med mange censurerede observationer begyndende fra omkring 40 måneder for DarBorMelPred og omkring 54 måneder for de øvrige interventioner. Desuden er median OS ikke nået for IsaBorLenDex- og DarBorLenDex-armene i hhv. IMROZ- og CEPHEUS-studierne. Medicinrådet vurderer, at disse fem behandlinger er lige effektive i forhold til overlevelse.

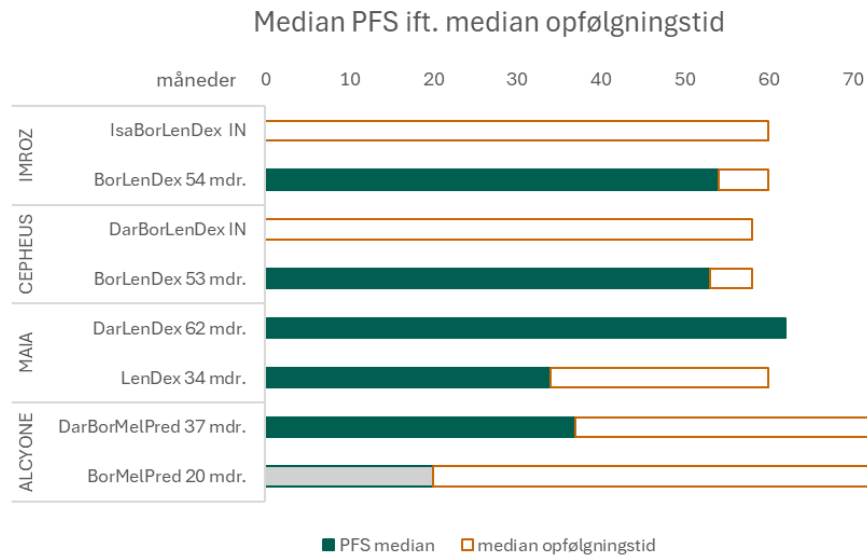
### **Den mindst effektive behandling: LenDex**

Den direkte sammenligning i MAIA-studiet viser en statistisk signifikant bedre effekt på overlevelse ved DarLenDex sammenlignet med LenDex, baseret på HR.

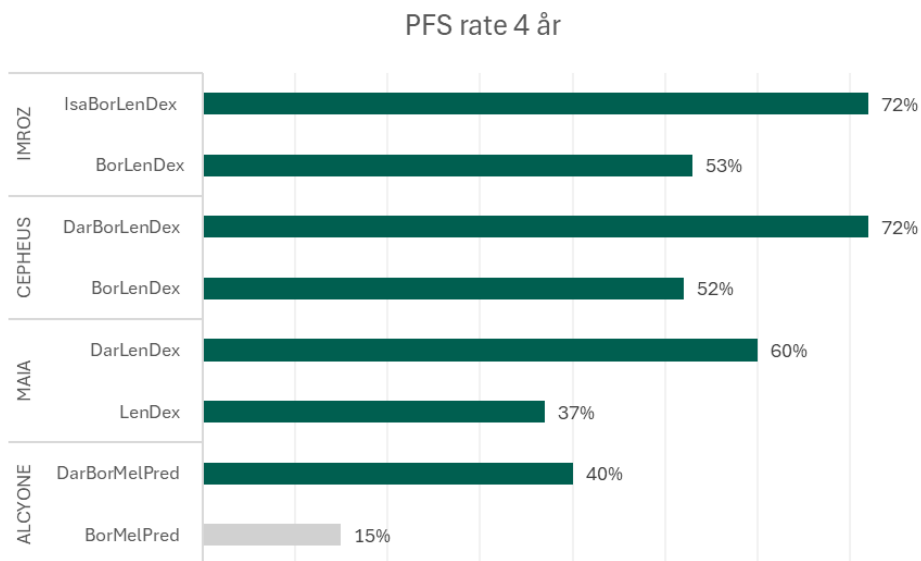
Forskellen i median overlevelse for DarLenDex vs. LenDex er 26 mdr., hvilket opfylder kriterierne for de mindste klinisk relevante forskelle, som i protokollen blev fastsat til 6 mdr. for median OS. Jf. ESMO MCBS:H svarer denne forskel til en grad 4 effektstørrelse, dvs. '*substantial benefit*' (når medianen er opnået tages der udgangspunkt i denne).

## **3.8 Progressionsfri overlevelse (vigtig)**

I Figur 1 ses medianen for PFS for de enkelte behandlingsarme sammenholdt med median opfølgningstid i studierne. Figur 2 viser PFS-raterne efter 4 år. De relative og absolutte forskelle for PFS fremgår af Tabel 8.



**Figur 1. Median PFS sammenholdt med median opfølgningstid i de kliniske studier. Hvor medianen ikke er nået (IN), ses kun opfølgningstiden (orange søjle). Data fra CEPHEUS-studiet er for ikke-HDT-populationen. BorMelPred-armen (grå søjle) i ALCYONE studiet er ikke en relevant intervention i dansk klinisk praksis.**



**Figur 2. 4-års-PFS-rate (andel randomiserede patienter, som fortsat er i live og progressionsfri efter 4 år) for interventionerne i de kliniske studier. BorMelPred-armen (grå søjle) i ALCYONE studiet er ikke en relevant intervention i dansk klinisk praksis.**



**Tabel 8. Relative og absolutte forskelle for progressionsfri overlevelse**

Intervention vs. Komparator	HR [95 % CI]	Absolutte forskelle	
		median PFS	4-års PFS-rate
<b>Direkte sammenligninger</b>		beregnet forskel [95%CI]	
DarBorLenDex vs. BorLenDex (CEPHEUS)	0,51 [0,35; 0,74] <sup>a</sup>	IE	20 %-point [10; 28]
IsaBorLenDex vs. BorLenDex (IMROZ)	0,60 [0,41; 0,88] <sup>b</sup>	IE	15 %-point [4; 24]
DarLenDex vs. LenDex (MAIA)	0,55 [0,45; 0,67]	28 mdr.	21 %-point [14; 27]
<b>Indirekte sammenligninger</b>		beregnet forskel [95%CI]	
DarBorLenDex vs. IsaBorLenDex (Buchers)	0,85 [0,52; 1,38]	IE	4 %-point [-1; 12]
DarBorLenDex vs. DarLenDex (IPTW <sup>c</sup> )	0,68 [0,48; 0,95]	IE	11 %-point [2; 18]
IsaBorLenDex vs. DarLenDex (MAIC)	0,70 [0,47; 0,94]	IE	10 %-point [2; 19]
IsaBorLenDex vs. DarBorMelPred (MAIC)	0,52 [0,40; 0,70]	IE	23 %-point [13; 29]
<b>Kvalitative sammenligninger</b>			
DarLenDex (MAIA) vs. BorLenDex (IMROZ)		8 mdr.	7 %-point
DarLenDex (MAIA) vs. BorLenDex (CEPHEUS <sup>a</sup> )		9 mdr.	8 %-point
DarBorLenDex (CEPHEUS <sup>a</sup> ) vs. DarBorMelPred (ALCYONE)		IE	32 %-point

IE: ikke estimerbar (da medianen ikke er nået for mindst en af behandlingerne).

a: baseret på subgruppen 'ikke HDT-egnede (289/395) i CEPHEUS-studiet

b: 98,5 % konfidensinterval

c: data for DarLenDex er baseret på subgruppen ≤80 år i MAIA (n/N=321/368)

### **Medicinrådets vurdering af progressionsfri overlevelse**

For de direkte og indirekte sammenligninger er Medicinrådets vurdering af effekt på PFS baseret på de relative forskelle (HR).

For alle interventioner er data for 4-års PFS-rater tilgængelige. De beregnede absolutte forskelle for de direkte og indirekte sammenligninger (beregnet ud fra HR og 4-års-PFS-raten for komparator) er præsenteret i Tabel 8.

For de kvalitative sammenligninger er vurderingen baseret på forskellen i punkttestimatet for 4-års-raterne.



Der er forskel på den mediane opfølgningstid i de kliniske studier og for nogle behandlingsarme (IsaBorLenDex og DarBorLenDex) er median PFS ikke nået. Det betyder, at resultaterne kan ændre sig med længere opfølgningstid, hvilket giver en usikkerhed i sammenligningen af behandlingerne. For alle de kliniske studier er der et betydeligt antal censoringer før medianen, hvilket bidrager til usikkerheden. I bilag 4 fremgår årsager til frafald i studierne.

I den direkte analyse mellem IsaBorLenDex og BorLenDex i IMROZ-studiet, er der anvendt et 98,5 % konfidensinterval, hvilket betyder, at der stilles større krav for at kunne påvise en effekt, sammenlignet med de øvrige analyser med et 95 % konfidensinterval.

### De mest effektive behandlinger: IsaBorLenDex og DarBorLenDex, dernæst DarLenDex og BorLenDex

**DarBorLenDex vs. IsaBorLenDex:** den indirekte sammenligning viser ikke statistisk signifikant forskel i effekt på PFS. Selv om det er en indirekte Buchers analyser mellem studiearme i CEPHEUS (subgruppen af ikke-HDT-egnede) og IMROZ, vurderes studiedesign og -populationerne dog at være tilstrækkeligt ensartede til at det ikke giver betydende usikkerhed. Median PFS er ikke nået for hverken IsaBorLenDex og DarBorLenDex, og PFS-raten er for begge behandlinger 72 % efter 4 år. Medicinrådet vurderer, at der ikke kan dokumenteres en forskel i effekt på PFS mellem de to behandlinger.

**DarLenDex vs. BorLenDex:** der er ikke analyser til at estimere den relative forskel mellem interventionerne og dermed heller ikke grundlag for at beregne de absolutte forskelle inkl. konfidensinterval. Det er derfor en kvalitativ sammenligning, som har en høj grad af usikkerhed i vurdering af forskelle. Forskellen i median PFS er for DarLenDex ca. 62 mdr. og for BorLenDex 53-54 mdr. i hhv. CEPHEUS og IMROZ. Punkttestimatet for forskellen på 8-9 mdr. vurderes at være klinisk relevant, men der er relativt mange censoringer for alle behandlingsarmene. I de 3 studier (CEPHEUS, IMROZ og MAIA) er der kun mellem 11 % og 39 % af de randomiserede patienter, som stadig er i studiebehandling på tidspunktet, hvor median PFS er nået (eller tidspunktet for median opfølgningstid, hvor median PFS ikke er nået). Derfor tillægges median PFS mindre vægt i den samlede vurdering.

Andelen, som fortsat er i live og progressionfri efter 4 år er 60 % med DarLenDex og ca. 52 % og 53 % med BorLenDex i hhv. CEPHEUS og IMROZ-studierne. Forskellen i punkttestimaterne på 7-8 %-point opfylder ikke kriteriet for mindste klinisk relevante forskel, som i protokollen blev fastsat til 10 %-point. Derfor vurderer Medicinrådet, at der ikke er dokumenteret en forskel i effekt på PFS mellem DarLenDex og BorLenDex.

**DarBorLenDex og IsaBorLenDex vs. BorLenDex:** i de direkte sammenligninger er der en statistisk signifikant bedre effekt af 4-stofskombinationen. Det er ikke muligt at estimere forskelle i median PFS, men punkttestimatet for forskellen i PFS-rater er højere for 4-stofsbehandlingerne, hvor der ses en beregnet forskel på 20 %-point [95 % CI 10; 28] mellem DarBorLenDex og BorLenDex, og en beregnet forskel på 15 %-point [98,5 % CI 4; 24] mellem IsaBorLenDex og BorLenDex. Nedre grænse af konfidensintervallet for



forskellen mellem DarBorLenDex og BorLenDex er 10 %-point, hvilket er defineret som den mindste klinisk relevante forskel. I IMROZ-studiet blev anvendt et 98,5 % konfidensinterval, og dermed bredere end antaget ved definitionen af de mindste klinisk relevante forskelle. Dermed vægtes det ikke, at den nedre grænse på 4 %-point i konfidensintervallet for forskellen mellem IsaBorLenDex og BorLenDex er under de 10 %-point. Medicinrådet vurderer derfor, at der er klinisk relevant bedre effekt på PFS af 4-stofskombinationerne sammenlignet med BorLenDex.

**DarBorLenDex og IsaBorLenDex vs. DarLenDex:** i de indirekte, uforankrede sammenligninger er der statistisk signifikant bedre effekt af 4-stofskombinationen. Det er ikke muligt at estimere forskelle i median PFS, men punkttestimatet for forskellen i PFS-rater er højere for 4-stofsbehandlingerne, hvor der ses en beregnet forskel på 11 %-point [95 % CI 2; 18] mellem DarBorLenDex vs. DarLenDex og 10 %-point [95 % CI 2; 19] IsaBorLenDex vs. DarLenDex. De nedre grænser af konfidensintervallerne er under 10 %-point, som er defineret som mindst klinisk relevante forskel. Der er betydelig usikkerhed ved disse analyser, men baseret på punkttestimaterne vurderer Medicinrådet, at der er klinisk relevant bedre effekt på PFS af 4-stofskombinationerne sammenlignet med DarLenDex.

**Medicinrådet vurderer**, at de mest effektive behandlinger er IsaBorLenDex og DarBorLenDex, som er lige effektive i forhold til deres effekt på PFS. De næstbedste behandlinger er DarLenDex og BorLenDex, som vurderes at have sammenlignelig effekt på PFS.

Jf. ESMO MCBS:H svarer de estimerede forskelle mellem 3- og 4-stofsbehandlingerne til en grad 2-3 effektstørrelse, dvs. *small benefit*. Ifølge ESMO kan lægemidler, der ikke har kurativt potentiale, ikke konkluderes at have *substantiel* effekt (grad 4-5), baseret på PFS alene [20].

#### Mindre effektive behandlinger: DarBorMelPred og LenDex

**LenDex vs. DarLenDex:** den direkte analyse viser statistisk signifikant bedre effekt på PFS med DarLenDex sammenlignet med LenDex. Forskellen i median PFS er 28 mdr. og den beregnede absolutte forskel er 21 %-point [95 % CI 14; 27], hvilket er klinisk relevant.

**DarBorMelPred vs. IsaBorLenDex:** den indirekte, uforankrede analyse viser statistisk signifikant bedre effekt på PFS med IsaBorLenDex sammenlignet med DarBorMelPred. Den beregnede absolutte forskel er 23 %-point [95 % CI 13; 29], hvilket er klinisk relevant.

**Medicinrådet vurderer**, at disse DarBorMelPred og LenDex er de mindst effektive behandlinger, baseret på PFS.

### 3.9 Progressionsfri overlevelse 2 (vigtig)

PFS2 er defineret som tiden fra randomisering til anden sygdomsprogression eller død på næste behandlingslinje.



**Tabel 9. Relative og/eller absolutte forskelle for progressionsfri overlevelse 2: Median samt andel af patienter, som fik anti-CD38 ud af de patienter, som fik efterfølgende behandling**

Intervention vs. Komparator	Intervention	Komparator	Forskel
DarBorLenDex vs. BorLenDex (CEPHEUS)	Median: ikke nået Efterfølgende anti-CD38-regime: 3/22 (14 %)	Median: ikke nået Efterfølgende anti-CD38-regime: 39/65 (60 %)	HR: 0,78 [0,54; 1,14]
IsaBorLenDex vs. BorLenDex (IMROZ)	Median: ikke nået 60 mdr. PFS2: 65,4 % Efterfølgende anti-CD38-regime: 18/52 (34,6 %)	Median: ikke nået 60 mdr. PFS2: 54,9 % Efterfølgende anti-CD38-regime: 55/80 (68,8 %)	HR: 0,70 [0,51; 0,95] 5-års-rate: 10,5 %-point
DarLenDex vs. LenDex (MAIA)	Median: 74 mdr. Daratumumab-regime: 2. linje: 12/128 (9 %) 3. linje: 14 %	Median: 49 mdr. Daratumumab-regime: 2. linje: 45/194 (23 %) 3. linje: 49 %	Median: 25 mdr. HR: 0,61 [0,49; 0,76]

Det er kun i MAIA-studiet, hvor median PFS2 i begge behandlingsarme er nået og der ses en statistisk signifikant og klinisk betydende forskel på 25 mdr. Forskellen i PFS var 28 mdr., dermed er forskellen imellem behandlingerne vedvarende, dog lidt mindre ved PFS2. I begge behandlingsarme fik nogle af patienterne en efterfølgende behandling indeholdende daratumumab, hvor andelen var højest for patienter, som ikke havde fået daratumumab, som en del af første behandling.

I IMROZ-studiet var medianen ikke nået, men der var en forskel på 10,5 %-point i 5-års-raterne og en relativ forskel med en statistisk signifikant hazard ratio på 0,7 [95 % KI 0,51; 0,91]. Der er ikke oplysninger om efterfølgende behandlinger.

I CEPHEUS-studiet var medianen ikke nået, og der er ikke vist en statistisk signifikant forskel. I begge behandlingsarme fik nogle af patienterne en efterfølgende behandling indeholdende et CD38 antistof, men andelen var højest for patienter, som ikke havde fået daratumumab som en del af første behandling.

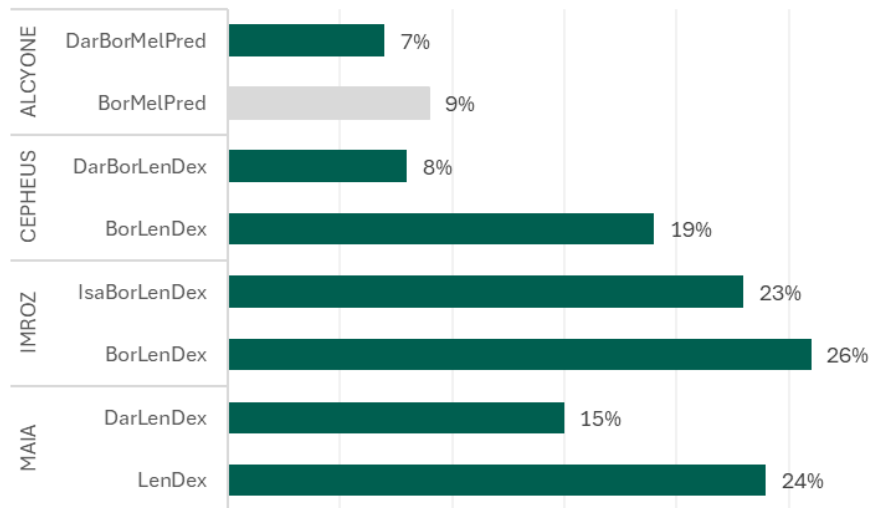
#### **Medicinerådets vurdering af progressionsfri overlevelse 2**

Medicinerådet vurderer, at der er væsentlige usikkerheder ved resultaterne vedr. PFS2, herunder mangelfuld information, umodne data og variation i efterfølgende behandlinger, som ikke nødvendigvis svarer til behandlingsmuligheder i dansk klinisk praksis. Derfor tillægges PFS2 ikke betydning i vurderingen af den kliniske rækkefølge af behandlingerne.



### 3.10 Behandlingsophør grundet bivirkninger (vigtig)

Af Figur 3 fremgår andelen af patienter, som ophørte med behandling (alle lægemidler i kombinationen) pga. bivirkninger i hhv. interventionsarmen og komparatorarmen i de inkluderede studier. I protokollen er den mindst kliniske relevante forskel for effektmålet sat til 10 %-point.



Figur 3. Andel patienter som ophører behandling pga. bivirkninger i de kliniske studier.

#### **Medicinerådets vurdering af behandlingsophør grundet bivirkninger**

Da alle studierne har et ublindet studiedesign, skal forskelle i behandlingsophør mellem intervention og komparator i de kliniske studier fortolkes med et vist forbehold. Det samme gælder for sammenligninger af behandlingsophør grundet bivirkninger på tværs af de kliniske studier, idet forskelle i studiedesign, patientpopulationer, administration af lægemidler, doseringshyppighed og relativ dosisintensitet kan have en betydning for resultaterne.

Den laveste forekomst af behandlingsophør grundet bivirkninger ses i ALCYONE-studiet, hvor 7 % og 9 % af patienterne stoppede med hhv. DarBorMelPred og BorMelPred, samt DarBorLenDex-armen i CEPHEUS-studiet, hvor 8 % af patienterne ophørte med behandlingen. I BorLenDex-armen i CEPHEUS-studiet ophørte 19 % af patienterne behandlingen på grund af bivirkninger, svarende til en forskel på 11 %-point. Denne forskel kan delvist skyldes, at patienter i behandling med daratumumab var villige til at acceptere flere bivirkninger inden behandlingsophør. Samme tendens, men mindre udtalt, ses i IMROZ-studiet, hvor 23 % og 26 % i hhv. IsaBorLenDex- og BorLenDex-armen stoppede med behandling grundet bivirkninger, og i MAIA-studiet, hvor andelen var 15 % og 24 % i hhv. DarLenDex- og LenDex-armen.

Andelen af patienter som ophører med BorLenDex var 19 % og 26 % i hhv. CEPHEUS-studiet og IMROZ-studiet. Til sammenligning var andelen kun 4 % i 'VRD-lite'-studiet, hvilket understøtter relevansen af et mere skånsomt doseringsregime af bortezomib og lenalidomid (se også afsnit vedr. bivirkninger). Det skal dog sammenholdes med en forventet lavere effekt af doseringen anvendt i 'VRD-lite'-studiet. Der findes ikke noget



randomiseret studie, hvor effekten af regimet undersøges, men median PFS i enkeltarms-studiet 'VRD-lite' var 35 mdr. Dette er på niveau med median PFS for DarBorMelPred (37 mdr.) i ALCYONE-studiet, og lavere end median PFS for BorLenDex-armene i CEPHEUS og IMROZ (hhv. 53 og 54 mdr.).

Forekomsten af behandlingsophør grundet bivirkninger er højere i IMROZ-studiet (23 %), hvor CD38-antistoffet isatuximab tillægges behandling med BorLenDex, sammenlignet med forekomsten i de øvrige studier, hvor CD38-antistoffet daratumumab indgår i en 3- eller 4-stofsbehandling. Det skal dog bemærkes, at den højere forekomst af behandlingsophør i IMROZ-studiet afspejler ophør relateret til det samlede behandlingsregime. Når der ses specifikt på behandlingsophør relateret til isatuximab, er andelen 2,3 %. Tilsvarende data er ikke tilgængeligt for CEPHEUS-studiet. Dermed kan det øgede behandlingsophør ved IsaBorLenDex sammenlignet med DarBorLenDex ikke tilskrives isatuximab.

Med forbehold for de usikkerheder der er i fortolkningen, vurderer Medicinrådet, at det umiddelbart ikke medfører flere behandlingsophør at tillægge et CD38-antistof til BorLenDex, BorMelPred eller LenDex kombinationerne. Desuden tyder data på, at behandlingsophør grundet bivirkninger reduceres ved et mere skånsomt doseringsregime af bortezomib og lenalidomid, men dette kan samtidig betyde, at behandlingen er mindre effektiv, baseret på PFS.

### 3.11 Helbredsrelateret livskvalitet (vigtig)

I Tabel 10 fremgår en oversigt over resultaterne for helbredsrelateret livskvalitet fra de kliniske studier. Effekten på livskvalitet er sammenlignet ved data indsamlet ved spørgeskemaet EORTC-QLQ-C30, som er udviklet til patienter med kræft. Der er 30 spørgsmål vedr. funktionsniveau, symptombyrde og helbredsrelateret livskvalitet. Den samlede score vurderes på en skala fra 1-100, hvor en højere score indikerer en bedre livskvalitet. Den mindste klinisk relevante forskel er fastsat til 10 point i protokollen.

**Tabel 10. Livskvalitet (EORTC-QLQ-C30), gennemsnitlig ændring fra baseline i Global Health Status (GHS)**

Intervention vs. Komparator	Intervention, gennemsnitlig ændring fra baseline [95 % CI]	Komparator, gennemsnitlig ændring fra baseline [95 % CI]	Forskel [95% CI]
DarBorMelPred vs. BorMelPred (ALCYONE)	12,3	7,9	4,4
DarBorLenDex vs. BorLenDex (CEPHEUS)	5,2 [1,4; 9]	6,7 [2,7; 10,8]	-1,5 [-7; 4]
IsaBorLenDex vs. BorLenDex (IMROZ)	3,45 [1,55; 5,40]	2,41 [0,24; 4,59]	1,04 [-1,19; 3,27]
DarLenDex vs. LenDex (MAIA [21])	4,2 [1,6; 6,7]	3,4 [-0,1; 6,9]	0,8



### **Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet**

Det ublindedede studiedesign i alle studierne vanskeliggør fortolkningen af helbredsrelateret livskvalitet i de direkte sammenligninger, da patienternes kendskab til deres behandling og forventning om en positiv effekt, kan påvirke resultaterne. Derudover er der betydelig usikkerhed forbundet med at sammenligne helbredsrelateret livskvalitet for interventioner på tværs af kliniske studier, blandt andet som følge af forskelle i opfølgningstid.

I både ALCYONE, CEPHEUS-, IMROZ- og MAIA-studiet ses en forbedring af patienternes helbredsrelaterede livskvalitet fra baseline. Forskellene i ændring fra baseline til længste opfølgningstid mellem interventions- og komparatorarm er hhv. 4,4 -1,5, 1,04 og 0,8 i ALCYONE, CEPHEUS-, IMROZ- og MAIA-studiet, men der er ingen af disse forskelle som er statistisk signifikante.

Medicinrådet vurderer, at der i de direkte sammenligninger ikke er væsentlige forskelle i den gennemsnitlige ændring fra baseline i den overordnede score for livskvalitet vurderet ud fra et spørgeskema udviklet til patienter med kræftsygdomme (EORTC-QLQ-C30). Medicinrådet vurderer desuden, at der på det foreliggende datagrundlag ikke er grundlag for at sammenholde patienternes helbredsrelaterede livskvalitet i de indirekte sammenligninger af interventioner på tværs af studier. Med forbehold for usikkerheden, vurderer Medicinrådet, at det umiddelbart ikke påvirker patienternes helbredsrelateret livskvalitet, at der indgår et CD38-antistof i en 3- eller 4-stofskombination med hhv. LenDex, BorLenDex eller BorMelPred.

## **3.12 Sikkerhed, herunder bivirkninger grad 3-4, som har klinisk betydning (vigtig)**

Af Tabel 11 fremgår klinisk betydende bivirkninger af grad 3-4, som forekommer hos mindst 10 % i mindst en studiearm. I tabellen er også inkluderet data for dødsfald som følge af bivirkninger, samt data for sekundær cancer. For at belyse eventuelle forskelle i forekomsten af bivirkninger baseret på alder ( $\geq 80$  år), er subgruppen af patienter på  $\geq 80$  år fra MAIA tilføjet samt data fra REST-studiet. Den mindste klinisk relevante forskel er fastsat til 10 %-point i protokollen.



**Tabel 11. udvalgte bivirkninger: grad 3-4, som forekommer hos mindst 10 % i mindst en studiearm, dødsfald som følge af bivirkninger, samt sekundær cancer.**

	ALCYONE	CEPHEUS		IMROZ		MAIA		REST (31 % ≥80 år, 16 % PS≥2)	'VRD-LITE'	MAIA (subgruppen ≥80 år, 20 % PS≥2) MAIA	
	DarBorMelPred (N=350)	DarBorLenDex (N=144)	BorLenDex (N=145)	IsaBorLenDex (N=265)	BorLenDex (N=181)	DarLenDex (N=368)	LenDex (N=369)	IsaBorLenDex (N=51)	BorLenDex (N=53)	DarLenDex (N=65)	LenDex (N=70)
<b>Dødsfald som følge af uønskede hændelser opstået under behandlingen (TEAE), %</b>											
	4	13	9	11	5,5	10	9	4	-	-	-
<b>Bivirkninger, grad 3-4, %, som forekommer hos ≥10 % i mindst en studiearm, %</b>											
Anæmi	16	13	12	18	16	17	22	10	2	19	27
Lymfopeni	-	12	10	60	53	15	-	-	-	12	14
Neutropeni	40	44	32	54	37	50	35	57	14	57	37
Leukopeni	-	-	-	32	17	11	5	-	-	-	-
Trombocytopeni	34	31	23	30	28	9	-	22	2	11	11
Katarakt (grå stær)	-	10	6	16	11	-	-	-	-	-	-
Perifer neuropati	1	10	9	7	6	3	1	4	2	-	-



	ALCYONE	CEPHEUS	IMROZ	MAIA		REST (31 % ≥80 år, 16 % PS≥2)	'VRD-LITE'	MAIA (subgruppen ≥80 år, 20 % PS≥2) MAIA			
Infektion (alle)	23	40	32	45	38	43	30	45	-	-	-
Pneumoni	11	14	12	20	13	20	11	20	-	26	11
<b>Udvalgte bivirkninger, alle grader</b>											
Perifer neuropati	28	60	63	54	61	31	18	-	60	-	-
Infektioner	67	92	86	IA	IA	90	78	-	-	-	-
<b>Sekundær primær malignitet (SPM), %</b>											
I alt	2,3	7,6	9,2	-	-	-	-	-	-	-	-
Hæmatologisk	-	0,5	0,5	1,1	1,1	-	-	-	-	-	-
Solid	-	-	-	8,4	4,4	-	-	-	-	-	-
Non-kutan	-	3,6	5,1	-	-	-	-	-	-	-	-
Kutan	-	3,6	3,6	-	-	-	-	-	-	-	-

- Ikke rapporteret. TEAE: treatment emergent adverse events



### **Medicinrådets vurdering af bivirkninger grad 3-4, som har klinisk betydning**

Medicinrådet lægger vægt på perifer neuropati og infektion, som er de mest klinisk betydende bivirkninger ved behandlingerne, da det er de bivirkninger, der hyppigst fører til dosisreduktion eller seponering af et eller flere lægemidler, eller at behandlingen udskydes. Derudover er dødsfald som følge af TEAEs beskrevet nedenfor. Forekomsten af sekundær primær malignitet (SPM) er rapporteret forskelligt i studierne, og er derfor ikke sammenlignet.

### **Dødsfald som følge af TEAEs**

I alle studier forekom dødsfald som følge af uønskede hændelser, der opstod under behandlingen. Andelen af dødsfald varierede mellem 4 og 13 % i studierne. Andelen var højest ved behandling med DarBorLenDex (13 %) og IsaBorLenDex (11 %), hvor forskellen til den fælles komparator, BorLenDex, er hhv. 4 og 5,5 %-point. I MAIA er forskellen til komparator i studiet kun 1 %-point, og i ALCYONE kun 0,5 %-point (komparator BorMelPred).

I en sammenligning med REST-studiet ses ikke en tendens til flere dødsfald grundet TEAEs blandt de ældre patienter. Dette er dog usikkert, da den mediane opfølgningstid i studiet kun var 27 mdr. sammenlignet med mindst 58 mdr. i de øvrige studier.

### **Perifer neuropati**

Perifer neuropati omfatter føleforstyrrelser, afsvækkede senereflekser, nedsat kraft og smerter, typisk i hænder og fødder. Patienternes funktionsniveau og aktiviteter i dagligdagen kan påvirkes i større eller mindre grad, og ved svære neuropatiske smerter er der behov for smertestillende behandling. Symptomerne kan være irreversible.

Perifer neuropati (af alle grader) forekom hos mellem 54-63 % af patienterne, som blev behandlet med DarBorLenDex, IsaBorLenDex og BorLenDex. Forekomsten var lavere (28-31 %) for DarBorMelPred og DarLenDex, og lavest (18 %) for LenDex.

I IMROZ- og CEPHEUS-studierne, hvor bortezomib blev givet subkutant to gange om ugen, var forekomsten af perifer neuropati grad 3-4 mellem 6 % og 10 %. I ALCYONE-studiet, hvor bortezomib blev givet subkutant én gang ugentligt efter første serie, var forekomsten lavere (1-4 %). Administration af bortezomib har formentlig en betydning. Iht. European Myeloma Network (EMN) anbefales at bortezomib administreres subkutant én gang ugentligt til patienter med mindst en af følgende risikofaktorer: alder over 75 år, behov for hjælp til husholdning og personlig pleje, eller komorbiditet (hjerter-, lunge-, lever- eller nyredysfunktion) [22].

Til sammenligning var der i 'VRD lite'-studier med BorLenDex, hvor bortezomib blev givet subkutant én gang ugentligt, 60 % af patienterne, som fik perifer neuropati (alle grader), og 2 % af grad 3-4. Den mediane opfølgningstid i studiet er kun 30 mdr., data for OS er ikke modne, og der er mange censoreringer. Medianen for PFS på 35 mdr. er lavere end BorLenDex-armene i hhv. CEPHEUS og IMROZ-studierne med en median PFS på hhv. 53 og 54 mdr.



For patienter behandlet med DarLenDex og LenDex i MAIA-studiet var forekomsten af perifer neuropati grad 3-4 ligeså lav som i ALCYONE-studiet (1-3 %). Den lavere forekomst af perifer neuropati i ALCYONE-studiet skyldes formentlig, at bortezomib blev givet én gang ugentligt. Dette kan være med til at forklare den lave forekomst i ALCYONE-studiet, hvor bortezomib, men ikke lenalidomid, indgår i behandlingerne (DarBorMelPred og BorMelPred). I REST-studiet, hvor bortezomib blev givet én gang ugentligt, som i ALCYONE-studiet, ses ikke en øget tendens til perifer neuropati grad 3-4 blandt de ældste patienter ved behandling med IsaBorLenDex.

I EMAs produktresumé for bortezomib [23] er anført, at patienter med eksisterende svær neuropati kun bør behandles med bortezomib efter nøje afvejning af risiko og gavnlig effekt. I dansk klinisk praksis betragtes eksisterende svær neuropati som kontraindikation for bortezomib. I produktresuméet anbefales modifikation af behandlingen til patienter, som oplever bortezomib-relaterede neuropatiske smerter og/eller perifer neuropati. I dansk klinisk praksis er der erfaring for, at patienter, som pauserer bortezomib sjældent oplever fuld remission af deres symptomer, og derfor vil de fleste aldrig blive behandlet med bortezomib igen.

### Infektion

Infektioner (alle grader) forekom hos 90 % af patienterne i DarLenDex-armen i MAIA-studiet og 92 % af patienterne i DarBorLenDex-armen i CEPHEUS-studiet. I BorLenDex-armen i CEPHEUS-studiet var forekomsten mindre med 86 % af patienterne. I IMROZ-studiet har de ikke oplyst andelen af patienter med infektioner af alle grader. Andelen var lavest for patienterne i ALCYONE-studiet som blev behandlet med DarBorMelPred (67 %) og patienterne i MAIA-studiet som blev behandlet med LenDex (29 %).

Samme tendens ses for andelen af patienter med infektioner grad 3-4, hvilket var højest med IsaBorLenDex (45 %), DarLenDex (43 %), DarBorLenDex (40 %) og BorLenDex (38 %). Dette er på niveau med andelen, som blev behandlet med IsaBorLenDex i REST-studiet (45 %). Ca. 1/3 af patienterne behandlet med BorLenDex i CEPHEUS-studiet og LenDex i MAIA-studiet fik grad 3-4 infektion, mens andelen var lavere for DarBorMelPred (23 %) i ALCYONE-studiet.

For pneumoni grad 3-4 var der også flest tilfælde blandt patienter behandlet med et anti-CD38-lægemiddel: 20 % for DarLenDex og IsaBorLenDex, også i populationen som inkluderer patienter over 80 år. I subgruppen fra MAIA, hvor alle patienter er mindst 80 år, var andelen 26 %. Til sammenligning var der i denne subgruppe 11 %, som fik pneumoni med LenDex. For de resterende behandlinger var pneumoni mindre hyppigt (4-13 %).

### Samlet vurdering vedr. bivirkninger

Medicinerådet vurderer på det foreliggende datagrundlag, at der er en stor andel af patienterne, som udvikler perifer neuropati. Der ses en højere forekomst af perifer neuropati grad 3-4 i behandlingsregimerne IsaBorLenDex, DarBorLenDex og BorLenDex, der indeholder bortezomib, hvor det administreres to gange ugentligt, samt lenalidomid, sammenlignet med DarBorMelPred, BorMelPred, DarLenDex og LenDex, hvor der ikke gives bortezomib, eller det blev givet én gang ugentligt. Derudover indikerer data, at et



mere skånsomt doseringsregime af bortezomib kan reducere forekomsten af perifer neuropati grad 3-4 også i patientpopulationer, hvor der indgår patienter på  $\geq 80$  år. Dette skal dog sammenholdes med, at effekten også forventes at være mindre. For infektioner vurderer Medicinrådet, at forekomsten af infektioner grad 3-4 er højere for de behandlingsregimer, hvor der tillægges et anti-CD38 lægemiddel.

### 3.13 Kvalitetsvurdering af evidensen

I dette afsnit gennemgås kvalitetsvurderingen af evidensen med henblik på at vurdere, hvilke forbehold og usikkerheder der er bag Medicinrådets samlede vurdering af lægemidlerne.

#### **Risk of bias**

*Risk of bias* for de inkluderede randomiserede studier er vurderet vha. Cochranes Risk of Bias Tool 2.0. De fuldstændige vurderinger og begrundelser kan ses i Bilag 6: Risiko for bias.

### 3.14 Vurdering af ligestilling af lægemidlerne

I nedenstående afsnit er det beskrevet, hvordan resultaterne vedr. effekt og sikkerhed, kvaliteten af evidensen samt andre overvejelser er anvendt i vurderingen, og hvilke lægemidler som kan ligestilles.

Der er kontraindikationer og bivirkninger ved lægemidlerne, som bør overvejes ved valg af behandling og dosering. For patienter over 80 år samt patienter med nedsat funktionsniveau svarende til  $PS \geq 2$ , foreligger begrænset evidens. Kun i MAIA-studiet (DarLenDex vs. LenDex) indgik patienter over 80 år, og her var andelen 20 %. Baseret på klinisk erfaring tåler ældre og skrøbelige patienter bortezomib dårligt. Til disse patienter er et mere skånsomt doseringsregime af BorLenDex undersøgt. Det gav færre bivirkninger (dog ikke betydeligt mindre perifer neuropati), men også en lavere PFS (median 35 mdr.).

Derfor vurderer Medicinrådet, at der kan være behov for at tilgå behandling af ældre samt skrøbelige patienter, på anden vis end den øvrige del af patientpopulationen. Det gælder særligt behandling med bortezomib, der som udgangspunkt ikke bør gives ved høj alder ( $\geq 80$  år), dårligt funktionsniveau ( $PS \geq 2$ ) eller kontraindikation (akut, diffus, infiltrativ lunge- eller perikardiesygdom samt eksisterende svær perifer neuropati). Andelen af nydiagnosticerede, ikke-HDT-egnede patienter ( $>65-70$  år) på 80 år eller derover er ca. 30 %. Dertil kommer de patienter i alderen 65-80 år, som har nedsat funktionsniveau eller hvor bortezomib er kontraindiceret. Omvendt kan en mindre andel af patienter over 80 år have et tilstrækkeligt funktionsniveau til 4-stof behandling. I alt forventes, at ca. 40 % af patienterne ikke bør behandles med bortezomib (administreret 2 gange ugentligt).



### Klinisk spørgsmål 1

For IsaBorLenDex, DaraBorLenDex, BorLenDex, DarLenDex og DarBorMelPred er der ikke dokumenteret en forskel i effekt på overlevelse. Effekten på livskvalitet er ikke sammenlignet mellem alle interventionerne, men i de direkte sammenligninger er der ikke dokumenteret en forskel.

Der er flest, som efter 4 år fortsat er progressionsfri med 4-stofsbehandlingerne; IsaBorLenDex og DaraBorLenDex. Det er forbundet med flere infektioner, herunder også af grad 3-4, at tillægge et CD-38 antistof til BorLenDex, og der er flere dødsfald som følge af bivirkninger. I studierne er der dog ikke flere, som ophører behandling pga. bivirkninger, og patienternes livskvalitet er ikke påvirket sammenlignet med standardbehandlingen. Medicinrådets vurdering er, at IsaBorLenDex og DaraBorLenDex er ligestillede på effekt og bivirkninger og kan anvendes til de fleste patienter.

PFS-raterne efter 4 år vurderes at være lavere for DarLenDex og BorLenDex sammenlignet med 4-stofsbehandlingerne. Perifer neuropati (alle grader) forekommer hyppigere ved BorLenDex end ved DarLenDex. Perifer neuropati af grad 3-4 samt infektioner af grad 3-4 forekommer ved begge behandlinger, men der er flere, som ophører med BorLenDex pga. bivirkninger. Medicinrådets vurdering er, at DarLenDex og BorLenDex kan overvejes som behandling.

DarBorMelPred har en lav PFS-rate sammenlignet med de øvrige behandlinger, men er også en relativt skånsom behandling, baseret på en lav andel, som ophører behandling pga. bivirkninger og lav andel med grad 3-4 perifer neuropati. Der er ikke data for livskvalitet. Medicinrådets vurdering er, at DarBorMelPred ikke bør anvendes rutinemæssigt.

LenDex er den mindst effektive behandling, vurderet på OS og PFS. Der er ikke dokumenteret en forskel på livskvalitet sammenlignet med DarLenDex. Samtidig er det en relativt skånsom behandling, som gives i tabletform. Derfor vil der være en gruppe patienter, særligt blandt ældre med nedsat funktionsniveau, hvor LenDex vil være et relevant behandlingsalternativ. Medicinrådets vurdering er, at LenDex ikke bør anvendes rutinemæssigt.

Medicinrådets kliniske rækkefølge fremgår af Medicinrådets *Opsummering af evidensgennemgang vedr. nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, der ikke er kandidater til HDT (version 1.0)*. Her er de ligestillede behandlinger angivet i kategorien "anvend", mens øvrige behandlinger er kategoriseret som enten "overvej" eller "anvend ikke rutinemæssigt".

## 3.15 Klinisk sammenligningsgrundlag

For lægemidler, der er klinisk ligestillede som mulige førstevalgspræparater, har Medicinrådet vurderet, hvilke doser og behandlingsvarigheder det er relevant at sammenligne.



Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af Medicinrådets *Opsummering af evidensgennemgang vedr. nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, der ikke er kandidater til HDT (version 1.0)*.

### 3.16 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Medicinrådet har i protokollen beskrevet andre overvejelser, som kan have betydning for valget mellem lægemidler. Disse overvejelser fremgår i de følgende afsnit.

#### **Administration, patientværdier og præferencer**

Fagudvalget fremhæver vigtigheden af, at valg af behandling foregår i dialog mellem patient og læge. Behandlingsvalg foretages på baggrund af overvejelser omkring balancen mellem effekt og bivirkninger, komorbiditet, hensynet til senere behandlingsmuligheder og den behandlingsbyrde, som den enkelte patient oplever. Her spiller dosis og administration af lægemidlerne ind, idet det ofte er et ønske fra patienterne at reducere deres medicinindtag, hvis det er muligt. Samtidig er der forskel på administration (herunder antal infusioner og varighed af infusion) af de enkelte lægemidler, hvilket også kan have betydning for patientens præferencer og muligheder for behandling. Eksempelvis vil patienter ofte acceptere flere bivirkninger, hvis behandlingen strækker sig over en kortere periode, end hvis det er behandling over længere tid eller frem til sygdomsprogression. Mange vil også acceptere flere bivirkninger, hvis det er en effektiv behandling der holder sygdommen i ro længere tid. Desuden kan muligheden for hjemmebehandling, samt hvorvidt patienten selv kan trække medicin op eller om det skal leveres, kan have indflydelse på behandlingsvalget. Det gælder særligt for ældre og skrøbelige patienter eller patienter med komorbiditeter, hvor hospitalsbesøg kan udgøre en yderligere belastning. I denne patientgruppe vil der også være en større andel, der ikke kan oplæres i hjemmebehandling administreret subkutant.

Fagudvalget bemærker, at de patienter, der indgår i studierne, ofte er yngre, i en bedre almen tilstand og med mindre komorbiditet end de patienter, man møder i klinisk praksis [24]. Der kan derfor være behov for dosisreduktion. Fagudvalget henviser til en rapport fra the European Myeloma Network, som angiver en behandlingsalgoritme med reducerede doser afhængigt af alder, funktionsniveau og komorbiditet [25].

Fagudvalget forventer, at cytogenetik med tiden vil få en større rolle ved behandlingsvalg, når der genereres mere evidens om cytogenetik i forhold til effekt af behandlingerne. Det samme gør sig gældende i forhold til monitorering af minimal residual disease (MRD).

#### **Sekventiel behandling**

I protokollen er anført, at fagudvalget ønsker at belyse i hvilket omfang ligestillede behandlinger kan anvendes sekventielt, dvs. om fx to ligestillede behandlinger i 1. linje kan anvendes efter hinanden i stedet for at gå videre til behandlinger i 2. linje.



Det er den EMA-godkendte indikation til markedsføring, som afgør hvilke patienter, en lægemiddelkombination kan anvendes til. For behandlingerne i 1. linje er EMA-indikationen til nydiagnosticerede patienter, og dermed afgrænset til brug i 1. linje.

## 5. Kriterier for anvendelse

Medicinrådet har i protokollen anført øvrige forhold vedrørende behandlingen, som ikke påvirker den kliniske ligestilling af lægemidler. Det gælder kriterier for opstart, monitorering, samt overvejelser om skift, seponering og dosisjustering ved manglende effekt eller bivirkninger. Disse kriterier fremgår af *Opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, der ikke er kandidater til HDT, version 1.0.*



## 6. Referencer

1. 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.
2. Rajkumar SV, Richardson P, San Miguel JF. Guidelines for determination of the number of prior lines of therapy in multiple myeloma. *Blood*. 2015;126(7):921–2.
3. Dansk Myelomatose Database. Dansk Myelomatose Database Årsrapport 2023 [internet]. [citeret 27. februar 2025]. Tilgængelig fra: <https://test25.rm.dk/siteassets/de-kliniske-kvalitetsdatabaser/databaser/myelomatose/aarsrapporter/damyda-aarsrapport-2023.pdf>
4. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og opfølgning af myelomatose. 2024.
5. Kræftens Bekæmpelse. Statistik om myelomatose [internet]. 2019 [citeret 20. februar 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/myelomatose-knoglemarvskraeft/statistik-myelomatose/>.
6. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose). København; 2019.
7. Avet-Loiseau H, Davies FE, Samur MK, Corre J, D'Agostino M, Kaiser MF, et al. International Myeloma Society/International Myeloma Working Group Consensus Recommendations on the Definition of High-Risk Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2025;43(24):2739–51.
8. Komarova NL, Boland CR. Cancer: calculated treatment. *Nature*. 2013;499(7458):291–2.
9. Szabo AG, Iversen KF, Möller S, Plesner T. The Clinical Course of Multiple Myeloma in the Era of Novel Agents: A Retrospective, Single-Center, Real-World Study. *Clin Hematol Int*. 2019;1(4):220–8.
10. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2018;378(6):518–28.
11. Mateos M-V, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020;395(10218):132–41.
12. Knop S, Mateos M-V, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, Doyen C, et al. Health-related quality of life in patients with newly diagnosed multiple myeloma



ineligible for stem cell transplantation: results from the randomized phase III ALCYONE trial. *BMC Cancer*. 2021;21(1):659.

13. Usmani SZ, Facon T, Hungria V, Bahlis NJ, Venner CP, Braunstein M, et al. Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS trial. *Nat Med*. 2025;31(4):1195–202.

14. Facon T, Dimopoulos M-A, Leleu XP, Beksac M, Pour L, Hájek R, et al. Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2024;391(17):1597–609.

15. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2019;380(22):2104–15.

16. Facon T, Moreau P, Weisel K, Goldschmidt H, Usmani SZ, Chari A, et al. Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed myeloma: MAIA long-term outcomes. *Leukemia*. 2025;39(4):942–50.

17. Bugge Askeland F, Haukås E, Slørdahl TS, Klostergaard A, Alexandersen T, Osnes L, et al. Isatuximab, bortezomib, lenalidomide, and limited dexamethasone in patients with transplant-ineligible multiple myeloma (REST): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Haematology*. 2025;12(2):e120–7.

18. O'Donnell EK, Laubach JP, Yee AJ, Chen T, Huff CA, Basile FG, et al. A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2018;182(2):222–30.

19. Facon T, Dimopoulos MA, Meuleman N, Belch A, Mohty M, Chen W-M, et al. A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST (MM-020) trial. *Leukemia*. 2020;34(1):224–33.

20. Kiesewetter B, Dafni U, De Vries EGE, Barriuso J, Curigliano G, González-Calle V, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for haematological malignancies (ESMO-MCBS:H) version 1.0. *Annals of Oncology*. 2023;34(9):734–71.

21. Perrot A, Facon T, Plesner T, Usmani SZ, Kumar S, Bahlis NJ, et al. Sustained Improvement in Health-Related Quality of Life in Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma Treated With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone: MAIA Final Analysis of Patient-Reported Outcomes. *Eur J Haematol*. 2025;114(5):883–9.

22. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, Dimopoulos MA, Bladé J, Mateos MV, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*. 2011;118(17):4519–29.

23. bortezomib-accord-epar-product-information\_en.



24. 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*. 2018;
25. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, Dimopoulos MA, Bladé J, Mateos M V., et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: A report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*. 2011;118(17):4519–29.



## 7. Sammensætning af fagudvalg

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende knoglemarvskræft

#### Forperson

Anne Kærsgaard Mylin  
*Overlæge*

#### Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk  
Hæmatologisk Selskab

#### Medlemmer

*Deltager ikke*

Region Nordjylland

Anja Klostergaard (næstforperson)  
*Overlæge*

Region Midtjylland

Charlotte Toftmann Hansen  
*Overlæge*

Region Syddanmark

*Deltager ikke*

Region Sjælland

Carsten Helleberg  
*Overlæge*

Region Hovedstaden

Kenneth Skov  
*Overlæge*

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Constance Eline Grandjean Poulsen  
*Seniorspecialist*

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Lisbeth Egeskov  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter

Carsten Levin  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter



## 8. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	29. april 2026	<p>Opdateret, da der er tilkommet nye behandlingsmuligheder på området.</p> <p>Behandlingsvejledningen er med denne opdatering blevet opdelt i relevante populationer. Dermed er denne behandlingsvejledning vedr. nydiagnosticerede patienter, som ikke er kandidater til HDT, version 1.0.</p>

### Tidligere versioner af behandlingsvejledning vedr. knoglemarvskræft (både nydiagnosticerede og tidligere behandlede patienter)

1.3	20. april 2022	<p>Behandlingsvejledningen er opdateret efter Medicinrådets anbefaling af daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison til nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, som ikke er egnede til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.</p> <p>Forkortelse for højdosis kemoterapi med stamcellestøtte er ændret fra HDT/STS til HDT for international konsensus.</p> <p>Formål og indledende tekst er opdateret.</p> <p>Ændret fra relapsbehandling (behandlingstrin) til "linje"-behandling.</p> <p>Daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison er tilføjet til "anvend" ved behandling af patienter, der ikke tåler behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte i 1 linje. %-sats for anvendelse af 1. valg er fortsat 60 %. Lenalidomid i kombination med dexamethason er fastholdt i "overvej". Bortezomib i kombination med melphalan og prednison er rykket ned i "anvend ikke rutinemæssigt".</p> <p>2. linjebehandling: I tabel er "ikke lenalidomid-refraktær" ændret til "lenalidomid-følsomme" og %-sats ændret fra 80 % til 70 % for anvend. Tilføjet "patienter er daratumumab-refraktære" i samme boks som patienter med kontraindikationer overfor daratumumab. 3. linjebehandling er "Pomalidomid + dexamethason" rykket til anvend fra overvej. Til anvend er tilføjet pomalidomid + bortezomib + dexamethason og carfilzomib + dexamethason. For</p> <p>3. linjebehandling er det tilføjet "Behandlingsmuligheder nævnt under 2. linje kan benyttes i 3. og senere linjer, hvis patienten ikke er refraktær eller intolerant for de lægemiddelstoffer, der indgår (og Medicinrådet har anbefalet behandlingen som standardbehandling)."</p> <p>Tilføjet afsnit om 4. linje behandling.</p> <p>Afsnittet "øvrige forhold" er forkortet, da behandlingsvalg også er beskrevet under "Følgende generelle forhold gør sig gældende i forbindelse med valg af behandling."</p>
-----	----------------	---



## Versionslog

		I tillæg til behandlingsvejledning er der udarbejdet en algoritme for behandlingsvalg som fremgår af bilag 1.
1.2	22. januar 2020	<p>Behandlingsvejledningen er opdateret efter Medicinrådets anbefaling af pomalidomid i kombination med bortezomib + dexamethason som mulig standardbehandling til patienter med knoglemarvskræft, der har modtaget mindst én tidligere behandling, inklusive lenalidomid.</p> <p>Der er foretaget ændringer i afsnit 2 (indplacering af PomBorDex i anbefaling) samt bilag 1 (rettelser til doseringer).</p>
1.1	11. oktober 2019	<p>Behandlingsvejledningen er opdateret efter Medicinrådets anbefaling af vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid efter højdosis kemoterapi med stamcellestøtte samt BorLenDex som primærbehandling til patienter, der ikke er kandidater til højdosis kemoterapi, som mulige standardbehandlinger.</p> <p>Der er foretaget ændringer i afsnit 2, 2.1 og 6.3.4.</p> <p>Samtlige figurer, hvor der før stod 'eventuelt vedligeholdelsesbehandling', er ændret til 'vedligeholdelsesbehandling'.</p>
1.0	15. maj 2019	Godkendt af Medicinrådet.



# 9. Bilag

## Bilag 1: Søgestreng

PubMed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> 9.3.2026

Samsøgning RCT + systematiske oversigter, publ. år: 2020-2026

Search	Query	Results
1	Multiple Myeloma[mh]	52,097
2	'multiple myeloma'[tiab] OR 'multiple myelomas'[tiab] OR myelomatos*[tiab] OR ndmm[tiab]	54,762
3	'kahler disease'[tiab] OR 'kahlers disease'[tiab] OR 'morbus kahler'[tiab] OR 'plasma cell leukemia'[tiab] OR 'plasma cell leukaemia'[tiab]	1,377
4	#1 OR #2 OR #3	69,637
5	((transplant*[ti] OR asct[ti]) AND eligible[ti]) NOT (ineligible[ti] OR "not eligible"[ti] OR "non eligible"[ti])	294
6	(refractory[ti] OR recurrent[ti] OR pretreated[ti] OR pre-treated[ti] OR "previous* treat*" [ti] OR "prior therapy"[ti] OR "heavily treated"[ti]) NOT ("newly diagnosed"[ti] OR ndmm[ti] OR untreated[ti])	169,833
7	#4 NOT (#5 OR #6)	66,516
8	bortezomib[mh] OR bortezomib*[tiab] OR velcade*[tiab]	12,558
9	isatuximab*[tiab] OR isatuximab*[nm] OR sarclisa*[tiab]	415
10	Lenalidomide[mh] OR lenalidomide*[tiab] OR revimid*[tiab] OR revlimid*[tiab]	7,221
11	daratumumab[nm] OR daratumumab*[tiab] OR darzalex*[tiab]	2,460
12	Dexamethasone[mh] OR dexamethasone*[tiab]	87,864
13	Melphalan[mh] OR melphalan*[tiab]	12,389
14	Prednisone[mh] OR prednison*[tiab]	61,003
15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	170,008
16	#7 AND #15	13,111
17	systematic[sb] OR Network Meta-Analysis[mh] OR meta-analys*[tiab]	567,025
18	#16 AND #17	227
19	("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh])	1,552,300



20	#16 AND #19	1,373
21	#18 OR #20	1,477
22	mouse[Title] OR mice[Title] OR rat[Title] OR rats[Title] OR animal[Title] OR "experimental model"[Title]	1,623,681
23	"case reports"[Publication Type] OR "guideline"[Publication Type] OR "editorial"[Publication Type] OR "letter"[Publication Type] OR "case report"[ti]	4,481,355
24	#21 NOT (#22 OR #23)	1,413
25	("2020/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	9,774,183
26	#24 AND #25	419

Embase [www.embase.com](http://www.embase.com) 9.3.2026

Samsøgning RCT + systematiske oversigter, publ. år: 2020-2026

No.	Query	Results
1	'multiple myeloma'/mj	78377
2	'multiple myeloma':ti,ab OR 'multiple myelomas':ti,ab OR myelomatos*:ti,ab OR ndmm:ti	103311
3	((kahler OR 'kahler s' OR kahlers) NEAR/1 (disease OR morbus)):ti,ab	263
4	#1 OR #2 OR #3	113200
5	(transplant*:ti OR asct:ti) AND eligible:ti NOT (ineligible:ti OR 'not eligible':ti OR 'non eligible':ti)	941
6	(refractory:ti OR recurrent:ti OR pretreated:ti OR 'pre treated':ti OR 'previous* treat*:ti OR 'prior therapy':ti OR 'heavily treated':ti) NOT ('newly diagnosed':ti OR ndmm:ti OR untreated:ti)	271928
7	#4 NOT (#5 OR #6)	103191
8	'bortezomib'/mj	11341
9	bortezomib*:ti,ab OR velcade*:ti,ab	28762
10	'isatuximab'/mj	632
11	isatuximab*:ti,ab OR sarclisa*:ti,ab	1094
12	'lenalidomide'/mj	9327
13	'lenalidomide':ti,ab OR revlimid*:ti,ab OR revimid*:ti,ab	21434
14	'daratumumab'/mj	3792
15	daratumumab*:ti,ab OR darzalex*:ti,ab	7328
16	'dexamethasone'/mj OR 'dexamethasone':ti,ab	129832
17	'melphalan'/mj OR 'melphalan':ti,ab	24706
18	'prednisone'/mj OR 'prednisone':ti,ab	104396



19	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	276786
20	#7 AND #19	28314
21	mouse:ti OR mice:ti OR rat:ti OR rats:ti OR animal:ti OR 'experimental model':ti	1972339
22	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2845996
23	'conference abstract'/it OR 'conference abstract'/de OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'data papers'/it OR 'editorial'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it OR 'clinical trial'/it	11349352
24	'case report'/de OR 'case report':ti	3361499
25	#21 OR #22 OR #23 OR #24	12058686
26	#20 NOT #25	9598
27	'systematic review':ti OR 'systematic overview':ti OR ((cochrane NEXT/3 review):ti) OR 'systematic literature review':ti OR 'drug class review':ti OR 'meta synthes*':ti OR metasynthes*':ti OR 'meta analys*':ti OR metaanaly*':ti	525673
28	((systematic NEXT/1 (review* OR overview*)):ab) AND review:it	162263
29	'meta-analysis'/de OR 'network meta-analysis'/de	405289
30	'hand search*':ab OR (((manual* OR systematic*) NEAR/2 search*):ab)	132320
31	(search* NEAR/3 (pubmed OR medline) NEAR/5 (embase OR 'cochrane library' OR central OR 'web of science' OR scopus OR psychinfo OR psycinfo)):ti,ab	132221
32	'cochrane database of systematic reviews':jt OR 'jbi database of systematic reviews and implementation reports':jt	27176
33	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	753302
34	#26 AND #33	228
35	'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de	1564737
36	random*':de,ab,ti OR factorial*':de,ab,ti OR crossover*':de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*':de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*':de,ab,ti OR allocat*':de,ab,ti OR volunteer*':de,ab,ti	4047998
37	#35 OR #36	4047998
38	#26 AND #37	1561
39	#34 OR #38	1626



40	[2020-2026]/py	12053375
41	[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	43015060
42	#39 AND #40 AND #41	442

Embase [www.embase.com](http://www.embase.com) 23.3.2026

Konferenceabstracts, publ. år: 2023-2026

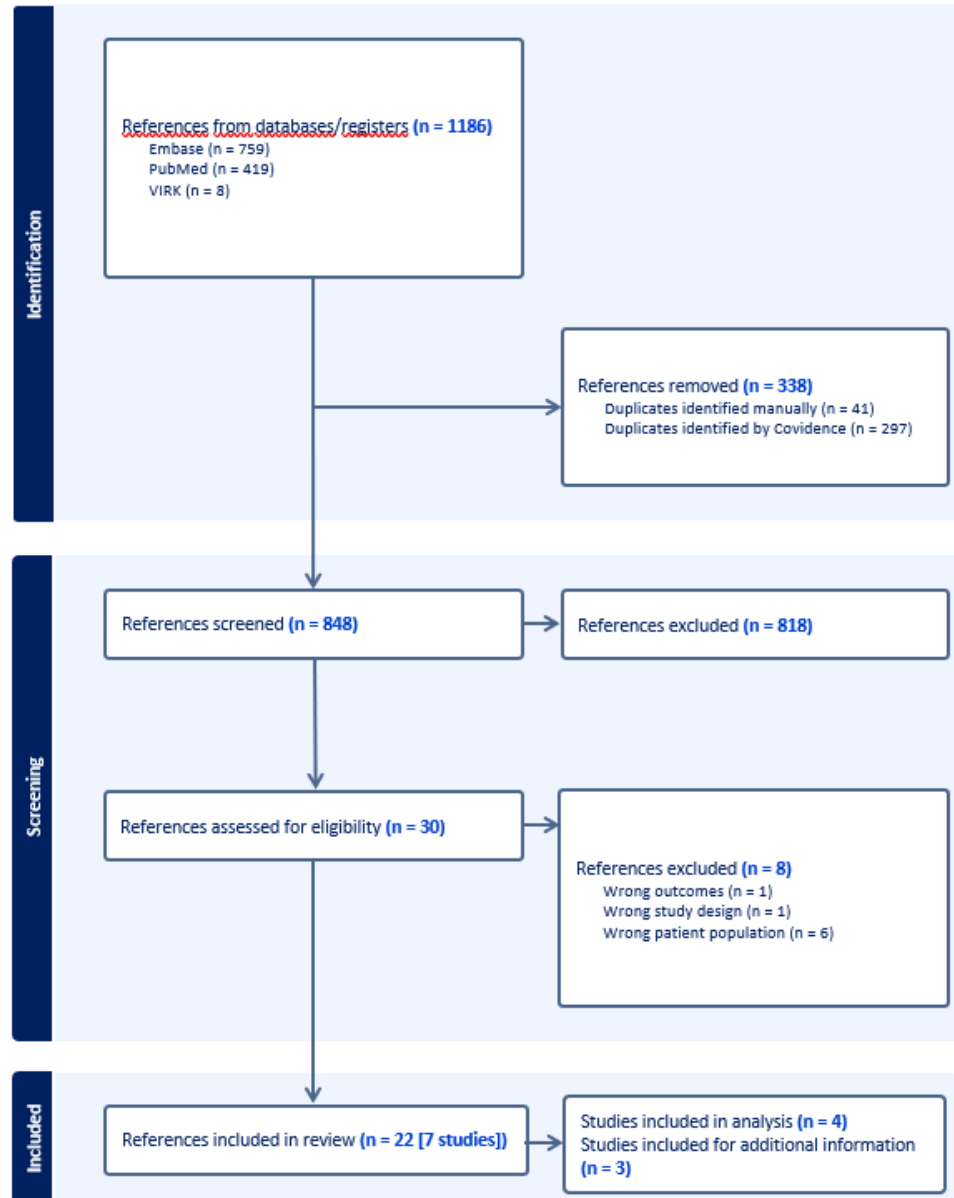
No.	Query	Results
1	'multiple myeloma'/mj	78377
2	'multiple myeloma':ti,ab OR 'multiple myelomas':ti,ab OR myelomatos*:ti,ab OR ndmm:ti	103311
3	((kahler OR 'kahler s' OR kahlers) NEAR/1 (disease OR morbus)):ti,ab	263
4	#1 OR #2 OR #3	113200
5	(transplant*:ti OR asct:ti) AND eligible:ti NOT (ineligible:ti OR 'not eligible':ti OR 'non eligible':ti)	941
6	(refractory:ti OR recurrent:ti OR pretreated:ti OR 'pre treated':ti OR 'previous* treat*:ti OR 'prior therapy':ti OR 'heavily treated':ti) NOT ('newly diagnosed':ti OR ndmm:ti OR untreated:ti)	271928
7	#4 NOT (#5 OR #6)	103191
8	'bortezomib'/mj	11341
9	bortezomib*:ti,ab OR velcade*:ti,ab	28762
10	'isatuximab'/mj	632
11	isatuximab*:ti,ab OR sarclisa*:ti,ab	1094
12	'lenalidomide'/mj	9327
13	'lenalidomide':ti,ab OR revlimid*:ti,ab OR revimid*:ti,ab	21434
14	'daratumumab'/mj	3792
15	daratumumab*:ti,ab OR darzalex*:ti,ab	7328
16	'dexamethasone'/mj OR 'dexamethasone':ti,ab	129832
17	'melphalan'/mj OR 'melphalan':ti,ab	24706
18	'prednisone'/mj OR 'prednisone':ti,ab	104396
19	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	276786
20	#7 AND #19	28314
21	mouse:ti OR mice:ti OR rat:ti OR rats:ti OR animal:ti OR 'experimental model':ti	1972339



22	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2845996
23	'case report'/de OR 'case report':ti	3361499
24	#21 OR #22 OR #23	7177889
25	#20 NOT #24	24150
26	'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de	1564737
27	random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti	4047998
28	#26 OR #27	4047998
29	#25 AND #28	4496
30	'conference abstract'/it OR 'conference abstract'/de	5958779
31	#29 AND #30	2329
32	[danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim	43015060
33	#31 AND #32	2325
34	[2024-2026]/py	4498982
35	#33 AND #34	317



## Bilag 2: Prismadiagram





## Bilag 3: Studiekarakteristika for inkluderede studier

Tabel 12. Studiekarakteristika (lys grå: fra studier, som ikke indgår i analyserne)

	ALCYONE	CEPHEUS	IMROZ	MAIA	SWOG	'VRD lite'	REST
<b>NCT</b>	NCT02195479	NCT03652064	NCT03319667	NCT02252172	NCT00644228	NCT01782963	NCT04939844
<b>Publikationer</b>	Mateos et al. 2017 Mateos et al. 2020	Usmani 2025 Saad 2025	Facon et al. 2024	Facon et al. 2019 Facon et al. 2025	Durie 2017 Durie 2020	O'Donnell 2018	Askeland 2025
<b>Studiedesign</b>	Randomiseret, aktivt kontrolleret, ublindet fase-III studie					Fase II, enkeltarmet studie	
<b>Overkrydsning</b>	-	-	tilladt for patienter i BorLenDex-armen. 25 krydsede over	tilladt	-	Ikke relevant (ikke randomiseret studie)	
<b>Stratifikation</b>	ISS, geografisk region (Europa vs. øvrige), alder (<75 år vs. ≥75 år)	ISS, alder + HDT-egnethed (<70 år og ikke egnet, <70 år og planlagt HDT eller ≥70 år)	ISS, geografisk region (Kina vs. ikke Kina), alder (<70 år vs. ≥70 år).	ISS, geografisk region (Nordamerika vs. øvrige), alder (<75 år vs. ≥75 år)	ISS, <i>intent to transplant</i> (ja/nej)	Ikke relevant (ikke randomiseret studie)	
<b>Intervention</b>	Daratumumab, bortezomib, melphalan og	Daratumumab, bortezomib, lenalidomid og	Isatuximab, bortezomib, lenalidomid og	Daratumumab, lenalidomid og dexamethason	Bortezomib, lenalidomid og	Bortezomib, lenalidomid og	Isatuximab, bortezomib, lenalidomid og



	ALCYONE	CEPHEUS	IMROZ	MAIA	SWOG	'VRD lite'	REST
	prednison (DarBorMelPred)	dexamethason (DarBorLenDex)	dexamethason (IsaBorLenDex)	(DarLenDex)	dexamethason (BorLenDex)	dexamethason (BorLenDex)	dexamethason (IsaBorLenDex)
<b>Komparator</b>	Bortezomib, melphalan og prednison (BorMelPred)	Bortezomib, lenalidomid og dexamethason (BorLenDex)	Bortezomib, lenalidomid og dexamethason (BorLenDex)	Lenalidomid og dexamethason (LenDex)	Lenalidomid og dexamethason (LenDex)	-	-
<b>Median opfølgningstid</b>	OS (87 mdr.) PFS (72 mdr.)	OS (58 mdr.) PFS (58 mdr.)	OS (60 mdr.) PFS (60 mdr.)	OS (84 mdr.) PFS (60 mdr.)	OS (84 mdr.) PFS (84 mdr.)	OS (30 mdr.) PFS (30 mdr.)	OS (27 mdr.) PFS (27 mdr.)
<b>Population</b>	Patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft, som ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte						
<b>Inklusionskriterie, kreatin clearance</b>	≥40 mL/min	≥30 mL/min	≥30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	30–50 mL/min	>30 mL/min		
<b>Inklusionskriterie, alder</b>	≥18 år	≥18 år	18-80 år	≥18 år	≥18 år		
<b>Inklusionskriterie, ECOG performance score</b>	0-2	0-2	0-2	0-2	0-3		



	ALCYONE	CEPHEUS	IMROZ	MAIA	SWOG	'VRD lite'	REST
<b>Definition 'ikke-HDT-egnet'</b>	<i>not eligible</i> Pga. komorbiditet eller alder (≥65 år)	<i>transplant-ineligible or transplant-deferred</i>	<i>ineligible</i> Pga. komorbiditet eller alder (≥65 år)	<i>ineligible</i> Pga. alder (≥65 år) eller komorbiditet, som forventeligt kunne give uacceptable bivirkninger ved HDT	Subgrupper: 'Transplant: No' og 'Intent to Transplant: No'		
<b>Definition af højrisiko cytogenetik</b>	<i>at least one high-risk abnormality: del17p, t(4;14), or t(14;16)</i>	<i>presence of del(17p), t(4;14) and/or t(14;16)</i>	<i>presence of del(17p), t(4;14), t(14;16), or a combination of these</i>	<i>at least one high-risk abnormality (del17p, t[14;16], or t[4;14])</i>	<i>high risk features including t(4;14), t(14;16), or chromosome 17 deletion abnormalities</i>		<i>one or more of del(17p), t(4;14), and t(14;16).</i>



**Tabel 13. regler for censurering i de kliniske studier, som indgår i analyserne**

ALCYONE	CEPHEUS	IMROZ	MAIA
<p><b>OS:</b> If the subject is alive or the vital status is unknown, then the subject's data will be censored at the date the subject was last known to be alive.</p> <p><b>PFS:</b> ikke beskrevet i protokollen</p> <p><b>PFS2:</b> Subjects who are still alive and not yet progressed on the next line of treatment will be censored on the last date of follow-up.</p>	<p><b>OS:</b> Patients who are lost to follow-up are censored at the time of lost to follow-up. Patients who died after consent withdrawal were considered as having an overall survival event. If the patient was alive at the cutoff date for the analysis or the survival status was unknown, then the patient's data was censored at the date the patient was last known to be alive.</p> <p><b>PFS:</b> Patients who started subsequent antimyeloma therapies for multiple myeloma without disease progression were censored at the last disease assessment before the start of subsequent therapies.</p> <p>Patients with disease progression or death immediately preceded by two or more consecutive missed disease assessments were censored at the last disease assessment before the consecutive missed disease assessments.</p> <p>Patients who withdrew consent from the study before disease progression were censored at the last disease assessment.</p> <p>Patients who were lost to follow-up were censored at the last disease assessment before patients were lost to follow-up.</p>	<p><b>OS:</b> If death is not observed prior to the PFS2/OS analysis cut-off date, patients will be censored at the last date the patient was known to be alive or the second cut-off date, whichever is first.</p> <p><b>PFS:</b> If progression and death are not observed before the PFS analysis cut-off date, PFS will be censored at the earlier of the date of the last valid disease assessment with no evidence of a disease progression performed regardless of the initiation of a new anti-myeloma treatment (if any) and the PFS analysis cut-off date, whichever occurs first.</p> <p>A patient without an event (death or disease progression) and without any valid post-baseline disease assessments will be censored at the day of randomization (Day 1).</p> <p><b>PFS2:</b> for patients alive without a second progression on next line treatment observed before the PFS2/OS analysis cut-off date, PFS2 will be censored at the earlier of the date of the last valid disease assessment with no evidence of second disease progression, or the PFS2/OS analysis cut-off date, whichever occurs first.</p>	<p><b>OS og PFS:</b> For patients who have not progressed, data were censored at the date of the disease evaluation before the start of any subsequent anti-myeloma therapy.</p> <p><b>PFS2:</b> For patients who were still alive and had not yet progressed on the next line of treatment, data were censored on the last date of follow-up.</p>



ALCYONE	CEPHEUS	IMROZ	MAIA
	<p>Patients who had not progressed and were still alive at the cutoff date for the analysis were censored at the last disease assessment.</p> <p>Patients without any post-baseline disease assessment were censored at the date of randomization.</p> <p><b>PFS2:</b> Patients who were still alive and had not yet progressed on the next line of therapy were censored on the last date of follow-up. Patients who withdrew consent or were lost to follow-up prior to any subsequent antimyeloma therapy were censored at the date of last disease assessment during the course of study. Patients without any post-baseline follow-up were censored at randomization</p>		

---



**Tabel 14: Oversigt over dosering og administrationshyppighed af lægemidlerne i de kliniske studier**

Lægemiddel	Behandlingsserier	Dosis	Administrationer pr. serie	Længde af behandlingsserie	Administrationshyppighed
<b>DarBorMelPred + BorMelPred (ALCYONE)</b>					
Daratumumab (i.v.) <sup>1</sup>	Serie 1	16 mg/kg	6	42 dage	1 gang om ugen
	Serie 2-9		2	42 dage	1 gang hver 3. uge
	Serie 10+		1	28 dage	Hver 4. uge
Bortezomib (s.c.)	Serie 1	1,3 mg/m <sup>2</sup>	8	42 dage	2 gange om ugen i uge 1, 2, 4 og 5 i 1. serie
	Serie 2-9		4	42 dage	1 gang om ugen i uge 1, 2, 4 og 5 i serie 2-9
Melphalan (p.o.)	Serie 1-9	9 mg/m <sup>2</sup>	4	42 dage	1 gang om dagen på dag 1-4 i hver serie
Prednison (p.o.)	Serie 1-9	60 mg/m <sup>2</sup>	4	42 dage	1 gang om dagen på dag 1-4 i hver serie
<b>DarBorLenDex + BorLenDex (CEPHEUS)</b>					
Daratumumab (s.c.)	Serie 1-2	1800 mg	3	21 dage	1 gang om ugen

<sup>1</sup> Der blev administreret 20 mg oralt eller intravenøst dexamethason sammen med daratumumab for at mindske infusionsrelateret reaktioner.



Lægemiddel	Behandlingsserier	Dosis	Administrationer pr. serie	Længde af behandlingsserie	Administrationshyppighed
	Serie 3-8		1	21 dage	Hver 3. uge
	Serie 9+		1	28 dage	Hver 4. uge
Bortezomib (s.c.)	Serie 1-8	1,3 mg/m <sup>2</sup>	4	21 dage	2 gange om ugen i 2 uger
Lenalidomid (p.o.)	Serie 1-8	25 mg	14	21 dage	1 gang om dagen i 2 uger
	Serie 9+		21	28 dage	1 gang om dagen i 3 uger
Dexamethason (p.o.)	Serie 1-8	20 mg	8	21 dage	4 gange om ugen i 2 uger
	Serie 9+	40 mg	4	28 dage	1 gang om ugen
<b>IsaBorLenDex + BorLenDex (IMROZ)<sup>2,3</sup></b>					
Isatuximab (i.v.)	Serie 1	10 mg/kg	5	42 dage	1 gang om ugen
	Serie 2-4		3	42 dage	Hver 2. uge

<sup>2</sup> For patienter med en estimeret GFR på 30-<60 ml/min pr. 173 m<sup>2</sup> blev lenalidomid dosisreduceret til 10 mg.

<sup>3</sup> Dexamethason blev givet intravenøst på dagene med isatuximab infusioner og oralt de andre dage. For patienter på 75 år eller derover blev dexamethason givet på dag 1, 4, 8, 11, 15, 22, 25, 29 og 32 i serie 1-4.



Lægemiddel	Behandlingsserier	Dosis	Administrationer pr. serie	Længde af behandlingsserie	Administrationshyppighed
	Serie 5-17		2	28 dage	Hver 2. uge
	Serie 18+		1	28 dage	Hver 4. uge
Bortezomib (s.c.)	Serie 1-4	1,3 mg/m <sup>2</sup>	8	42 dage	2 gange om ugen i uge 1, 2, 4 og 5
Lenalidomid (p.o.)	Serie 1-4	25 mg	28	42 dage	1 gang om dagen i uge 1-2 og i uge 4-5
	Serie 5+		21	28 dage	1 gang om dagen i uge 1-3
Dexamethason (p.o.)	Serie 1-4	20 mg	17	42 dage	4 gange om ugen i uge 1-2, 1 gang om ugen i uge 3
	Serie 5+		4	28 dage	1 gang om ugen
<b>DarLenDex + LenDex (MAIA)<sup>4,5,6</sup></b>					
Daratumumab (i.v.)	Serie 1-2	16 mg/m <sup>2</sup>	4	28 dage	1 gang om ugen

<sup>4</sup> Ved opstart af MAIA-studiet var subkutan administration af daratumumab endnu ikke tilgængelig. Efter introduktionen af den subkutane administrationsform er daratumumab godkendt som en del af behandlingsregimet.

<sup>5</sup> For patienter med en kreatinin clearance på 30-50 ml/min blev 10 mg lenalidomid anbefalet.

<sup>6</sup> For patienter >75 år eller med en BMI på <18,5 blev dexamethason dosisreduceret til 20 mg én gang ugentligt.



Lægemiddel	Behandlingsserier	Dosis	Administrationer pr. serie	Længde af behandlingsserie	Administrationshyppighed
	Serie 3-6		2	28 dage	Hver 2. uge
	Serie 7+		1	28 dage	Hver 4. uge
Lenalidomid (p.o.)	Alle	25 mg	21	28 dage	1 gang om dagen i uge 1-3
Dexamethason (p.o.)	Alle	40 mg	4	28 dage	2 gange om ugen i 2 uger
<b>BorLenDex (SWOG)</b>					
Bortezomib (i.v.)	Serie 1-8	1,3 mg/m <sup>2</sup>	4	21 dage	2 gange om ugen i 2 uger
Lenalidomid (p.o.)	Serie 1-8	25 mg	14	21 dage	1 gang om dagen i 2 uger
Dexamethason (p.o.)	Serie 1-8	20 mg	8	21 dage	4 gange om ugen i 2 uger
<b>LenDex (SWOG)</b>					
Lenalidomid (p.o.)	Serie 1-6	25 mg	21	28 dage	1 gang om dagen i 2 uger
Dexamethason (p.o.)	Serie 1-6	40 mg	4	28 dage	1 gang om ugen



Lægemiddel	Behandlingsserier	Dosis	Administrationer pr. serie	Længde af behandlingsserie	Administrationshyppighed
<b>IsaBorLenDex (REST)<sup>7</sup></b>					
Isatuximab (i.v.)	Serie 1	10 mg/kg	4	28 dage	En gang om ugen
	Serie 2-18		2		
Bortezomib (s.c.)	Serie 1-8	1,3 mg/m <sup>2</sup>	3	28 dage	En gang om ugen
Lenalidomid (p.o.)	Alle serier	25 mg	21	28 dage	1 gang om dagen i 3 uger
Dexamethason (p.o.)	Serie 1-2	20 mg	4	28 dage	En gang om ugen
<b>BorLenDex (VRd lite)<sup>8,9</sup></b>					
Bortezomib (s.c.)	Serie 1-9	1,3 mg/m <sup>2</sup>	4	35 dage	1 gang om ugen
	Serie 10-15		2		
Lenalidomid (p.o.)	Serie 1-9	15 mg	21	35 dage	1 gang om dagen i 3 uger

<sup>7</sup> For patienter med en eGFR på <30 ml/min pr. 1,73 m<sup>2</sup> blev en reduceret dosis af lenalidomid på 15 mg anbefalet

<sup>8</sup> De første 10 patienter fik administreret bortezomib intravenøst i serie 1. Derefter blev alt bortezomib administreret subkutant.

<sup>9</sup> For patienter over 75 år blev dexamethason administreret fire gange i hver serie i stedet for otte gange hver serie.



Lægemiddel	Behandlingsserier	Dosis	Administrationer pr. serie	Længde af behandlingsserie	Administrationshyppighed
	Serie 10-15		21	28 dage	1 gang om dagen i 3 uger
Dexamethason (p.o.)	Serie 1-9	20 mg	8	35 dage	2 gange om ugen



## Bilag 4: Oversigt over frafald i de inkluderede studier

Tabel 15. frafald samt årsager til frafald i de kliniske studier (ITT-populationerne)

	ALCYONE		CEPHEUS		IMROZ		MAIA		SWOG	
	DarBorMelPred	BorMelPred	DarBorLenDex	BorLenDex	IsaBorLenDex	BorLenDex	DarLenDex	LenDex	BorLenDex	LenDex
<b>Antal randomiserede</b>	<b>350</b>	<b>356</b>	<b>197</b>	<b>198</b>	<b>265</b>	<b>181</b>	<b>368</b>	<b>369</b>	<b>235</b>	<b>225</b>
<b>Frafald (andel af samlet antal randomiserede)</b>										
<b>Modtog ikke behandling</b>	1 %	<1 %	0 %	2 %	<1 %	0 %	1 %	1 %	0 %	0 %
<b>Behandlingsophør i alt (årsager nedenfor)</b>	57 %	33 %	48 %	65 %	52 %	76 %	32 %	56 %	44 %	36 %
	Cyklus 1-9: 19 %	Cyklus 10+ (kun daratumumab): 37 %								
<b>Progression</b>	7 %	30 %	13 %	26 %	14 %	37 % <sup>a</sup>	14 %	24 %	5 %	10 %
<b>Uønsket hændelse</b>	5 %	2 %	10 %	16 %	23 %	19 %	15 %	24 %	23 %	10 %



	ALCYONE			CEPHEUS		IMROZ		MAIA		SWOG	
<b>Død</b>	3 %	3 %	2 %	17 %	12 %	IA	IA	6 %	4 %	3 %	1 %
<b>Patientens beslutning<sup>b</sup></b>	IA	IA	IA	8 %	4 %	9 %	9 %	4 %	7 %	1 %	4 %
<b>Lægens beslutning</b>	IA	IA	IA	15 %	6 %	IA	IA	<1 %	5 %	IA	IA
<b>Protokolafvigelse</b>	IA	IA	IA	IA	<1 %	2 %	IA	IA	IA	IA	IA
<b>Lost to follow-up</b>	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	<1 %	12 %	IA
<b>Andre årsager</b>	5 %	3 %	8 %	IA	IA	4 %	2 %	<1 %	IA	12 %	11 %

a: heraf krydsede 25/67 (37 %) over til IsaBorLenDex

b: CEPHEUS (patient refused further treatment), IMROZ (patient request), MAIA (patient decision). I SWOG (refusal unrelated to AE)



## Bilag 6: Risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

### Vurdering af risiko for bias (ALCYONE)

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<i>An interactive web-based randomization system (IRT, Signant Health, Wayne, PA, USA) was used, and each patient was assigned a unique number.</i>
Effekt af tildeling til intervention	Moderat	Open-label design indebærer en risiko for bias, særligt for effektmål som livskvalitet og bivirkninger.
Manglende data for effektmål	Moderat (høj for effektmålet livskvalitet)	ITT-analyser af PFS og OS. Der var større frafald i BorMelPred-armen (hvis man ser bort fra perioden med daratumumab vedligeholdelsesbehandling), primært grundet progression og uønskede hændelser.  Der var et hurtigere frafald i kontrolgruppen, og dermed ubalance i besvarelsen af livskvalitet (EORTC QLQ)-C30 spørgeskemaet.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Moderat	Open-label design indebærer en risiko for bias, særligt for effektmål som livskvalitet og bivirkninger.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Protokol med prædefinerede analyser. Mindre ændringer jf. <a href="#">clinicaltrials.gov</a> . Det primære outcome (PFS) uændret.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	Moderat	Samlet set vurderes risikoen for bias at være moderat. Studiet var open-label, men de vigtigste outcomes blev målt objektivt. Frafald pga. uønskede hændelser kan være påvirket af kendskab til behandlingen.

### Vurdering af risiko for bias (CEPHEUS)

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<i>Patients were randomly assigned (1:1) to D-VRd or VRd by randomly permuted blocks using an interactive web-response system.</i>
Effekt af tildeling til intervention	Moderat	Open-label design indebærer en risiko for bias, særligt for effektmål som livskvalitet og bivirkninger.



Bias	Risiko for bias	Uddybning
Manglende data for effektmål	<b>Moderat</b>	ITT-analyser. Der er større frafald i BorLenDex-armen vs. DarBorLenDex, flest grundet progression og uønskede hændelser.  Der var dog flere i DarBorLenDex-armen, hvor behandlingsophør var lægens beslutning (15 % vs. 6 %).
Risiko for bias ved indsamlingen af data	<b>Moderat</b>	Open-label design indebærer en risiko for bias, særligt for effektmål som livskvalitet og bivirkninger.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	<b>Lav</b>	Protokol med prædefinerede analyser. Mindre ændringer jf. clinicaltrials.gov. Primære og sekundære effektmål uændret.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	<b>Moderat</b>	Samlet set vurderes risikoen for bias at være moderat. Studiet var open-label, men de vigtigste outcomes blev målt objektivt. Frafald pga. uønskede hændelser samt 'lægens beslutning' kan være påvirket af kendskab til behandlingen.

#### Vurdering af risiko for bias (IMROZ)

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	<b>Moderat</b>	Der er ingen detaljer vedr. generering af randomiseringssekvens (... <i>randomly assigned, in a 3:2 ratio...</i> ), men det antages at følge standarden.
Effekt af tildeling til intervention	<b>Moderat</b>	Open-label design indebærer en risiko for bias, særligt for effektmål som livskvalitet og bivirkninger.
Manglende data for effektmål	<b>Moderat (høj for effektmålet livskvalitet)</b>	ITT-analyser. Der er større frafald i BorLenDex-armen vs. IsaBorLenDex, flest grundet progression. Der er lidt flere, som ophører grundet uønskede hændelser i IsaBorLenDex-armen.  Der var et hurtigere frafald i kontrolgruppen, og dermed ubalance i besvarelsen af livskvalitet (EORTC QLQ)-C30 spørgeskemaet. Det kan skyldes, at deres sygdom eller livskvalitet er blevet dårligere, og at de derfor ikke har haft overskud til at udfylde spørgeskemaet. Hermed er der risiko for bias.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	<b>Moderat</b>	Open-label design indebærer en risiko for bias, særligt for effektmål som livskvalitet og bivirkninger.



Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Moderat	Jf. <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> : ved sammenligning af den nyeste version og den ældste ses der ændringer i rækkefølgen af outcomes samt hvilke outcomes der indgår i analysen. Fx er OS rykket op i rækkefølgen efter første rapportering. Alle outcomes fremgår dog i begge versioner, blot i forskellig rækkefølge.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	<b>Moderat</b>	Samlet set vurderes risikoen for bias at være moderat. Studiet var open-label, men de vigtigste outcomes blev målt objektivt. Frafald pga. uønskede hændelser kan være påvirket af kendskab til behandlingen – i dette studie er der dog ikke stor forskel for dette effektmål.

#### Vurdering af risiko for bias (MAIA)

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<i>Patients were randomly assigned 1:1 using an interactive Web-response system ...</i>
Effekt af tildeling til intervention	Moderat	Open-label design indebærer en risiko for bias, særligt for effektmål som livskvalitet og bivirkninger.
Manglende data for effektmål	Moderat	For behandlingsophør, OS og PFS vurderes risikoen for bias at være lav, men for livskvalitet vurderes der at være risiko for bias, da der er en stor ubalance i andelen af besvarelser (mangler især data for kontrolgruppen, hvilket kan være relateret til helbredstilstand/livskvalitet).
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Moderat	Open-label design indebærer en risiko for bias, særligt for effektmål som livskvalitet og bivirkninger.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Moderat	Risikoen for bias vurderes at være lav. Rækkefølgen af outcomes er ændret i forskellige versioner jf. clinical trials, men analyseplanen beskrives som prædefineret.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	<b>Moderat</b>	Samlet set vurderes risikoen for bias at være moderat. Studiet var open-label, men de vigtigste outcomes blev målt objektivt. Bivirkninger samt frafald pga. uønskede hændelser kan være påvirket af kendskab til behandlingen. Der kan være bias for effektmålet livskvalitet, da der her var et større frafald hos kontrolgruppen.

**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal  
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)