

# Protokol for Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, der er kandidater til HDT

*Medicinrådets behandlingsvejledning*

# Prio



## 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 protokol* (dette dokument) beskrives formålet med behandlingsvejledningen, herunder definition af kliniske spørgsmål og effektmål. Udover de kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en strategi for litteratursøgning, kvalitetsvurdering af evidensen, og hvordan databehandling skal foregå.

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



## Dokumentoplysninger

**Godkendelsesdato** 27. maj 2026

**Dokumentnummer** 245990

**Versionsnummer** 1.0

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

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 28. maj 2026



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Baggrund .....</b>	<b>6</b>
<b>2.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>6</b>
2.1	Knoglemarvskræft.....	6
2.1.1	Forekomst og nye tilfælde af knoglemarvskræft.....	7
2.1.2	Cytogenetik og risikoprofil .....	8
2.2	Behandling af knoglemarvskræft .....	8
2.2.1	Nuværende dansk klinisk behandlingspraksis .....	8
2.3	Lægemidlerne .....	9
<b>3.</b>	<b>Medicinrådets kliniske spørgsmål .....</b>	<b>10</b>
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	10
3.2	Valg af effektmål .....	10
3.2.1	Kritiske effektmål .....	12
3.2.2	Vigtige effektmål.....	13
3.3	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	14
3.3.1	Patientværdier og præferencer .....	14
3.3.2	Administration og monitorering .....	15
3.4	Øvrige forhold vedrørende behandlingen .....	15
3.4.1	Kriterier for opstart, skift og seponering/dosisjustering .....	15
3.4.2	Monitorering af behandling.....	15
<b>4.</b>	<b>Klinisk sammenligningsgrundlag .....</b>	<b>15</b>
<b>5.</b>	<b>Metode.....</b>	<b>16</b>
5.1	Litteratursøgning og udvælgelse.....	16
5.2	Databehandling og analyse.....	16
5.3	Kvalitetsvurdering .....	16
<b>6.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>17</b>
<b>7.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg .....</b>	<b>18</b>
<b>8.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>19</b>



# 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>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 besluttede dette, fordi:

- Der er offentliggjort nye data for flere af de lægemidler, der indgår i behandlingsvejledningen, og der er foretaget flere vurderinger af nye lægemidler siden. Det vil være en fordel, at alle relevante behandlingsalternativer for dansk klinisk praksis er inkluderet i Medicinrådets behandlingsvejledning.

Behandling af knoglemarvskræft er i udvikling og EMA godkender løbende nye behandlinger til knoglemarvskræft. Derfor vil Medicinrådet opdele protokol og behandlingsvejledning for afgrænsede populationer, så vejledningen er bedst muligt opdateret ved offentliggørelse.

Denne protokol omhandler behandling i 1. linje, dvs. nydiagnosticerede patienter, og er afgrænset til patienter, som er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT). Protokollen er opdateret med hensyn til kliniske spørgsmål, herunder hvilke lægemidler og lægemiddelkombinationer, der indgår. Der henvises til den oprindelige [protokol](#) for yderligere baggrundsinformation.

Et af formålene med opdateringen af behandlingsvejledningen er at indplacere de behandlingsmuligheder, som er kommet 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 (se bilag 1). Hvis der er kommet nye data siden vurderingen, vil disse data blive inddraget i opdateringen af behandlingsvejledningen i den udstrækning det er relevant.

Fagudvalget har også overvejet at belyse MRD-negativitet som et surrogatmål for PFS/OS, men har valgt at afstå fra dette, da MRD-negativitet endnu ikke er et EMA godkendt effektmål.

## 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].

### 2.1.1 Forekomst og nye tilfælde af knoglemarvskræft

Knoglemarvskræft er den næsthøypigste 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 middelalder 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 Studiegruppe; 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.



### 2.1.2 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. Risikoprofilen har betydning ift. prognostisering og ved deltagelse i forskning, og til vurdering af behov for tandem-HDT eller konsoliderende behandling efter HDT.

## 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 virksomme end enkeltstofbehandlinger [7]. 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.

### 2.2.1 Nuværende dansk klinisk behandlingspraksis

Når en patient diagnosticeres med behandlingskrævende knoglemarvskræft, bliver det vurderet, hvorvidt patienten er kandidat til HDT eller ej. Patienter, der vurderes at være egnede til HDT, er typisk karakteriseret ved at være yngre (<70 år), og have en god almen tilstand uden betydende komorbiditeter. Vurderingen sker i dialog med patienten, hvor fordele og risici ved HDT belyses. Der er ca. 120 patienter årligt, der vurderes at være kandidater til HDT. Der findes flere lægemidler og lægemiddelkombinationer, som kan benyttes til behandling af disse patienter, se afsnit 2.3.

Patienter, der er kandidater til HDT, får indledningsvist en induktionsbehandling med det formål at reducere sygdomsbyrden. Derefter gives en mobiliserende behandling, som får blodets stamceller fra knoglemarven til at løsne sig og gå over i blodbanen, hvorfra man høster dem (perifer stamcellehøst), efterfulgt af højdosis kemoterapi (melphalan) og en tilbagegivelse af de høstede stamceller (HDT). Omkring 2-3 måneder efter HDT vurderes det, om responset har været tilfredsstillende, og om der er behov for efterbehandling (konsoliderende behandling). Den konsoliderende behandling kan være en ny HDT (tandem transplantation) eller en tidsbegrænset medicinsk behandling. Herefter tilbydes patienterne vedligeholdelsesbehandling.

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.

## 2.3 Lægemidlerne

De lægemidler, som indgår i behandlingsvejledningen vedr. nydiagnosticerede patienter, som er kandidater til HDT, fremgår af Tabel 2.

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

Lægemiddel	
<i>EMA-indikation: nydiagnosticerede patienter, som er kandidater til HDT</i>	
Induktionsbehandling	Bortezomib + cyklofosamid + dexamethason*
	Bortezomib + lenalidomid + dexamethason*
	Carfilzomib + lenalidomid + dexamethason*
	Daratumumab + bortezomib + lenalidomid + dexamethason**
	Isatuximab + bortezomib + lenalidomid + dexamethason***
Mobiliserende kemoterapi og perifer stamcellehøst	Cyklofosamid
	G-CFS +/- Plerixafor
Højdosis kemoterapi med stamcellestøtte	Melphalan
Konsoliderende behandling	Samme som induktion
	Melphalan (tandem-HDT)
Vedligeholdelsesbehandling indtil sygdomsprogression, uacceptable bivirkninger	Lenalidomid
	Daratumumab + lenalidomid**

\*Lægemiddelkombination, der ikke er godkendt af EMA til den pågældende indikation (BorDex har indikation, men uden lenalidomid eller cyklofosamid).

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

\*\*\*Lægemiddelkombination, der er under vurdering som standardbehandling i Medicinrådet

Behandlingerne er EMA-godkendt til den behandlingslinje, der er angivet, medmindre andet er anført. Lægemidler, som er godkendt til brug efter et specifikt antal tidligere behandlinger kan også anvendes i senere behandlingslinjer, hvis patienten ikke vurderes at have refraktær sygdom for det pågældende lægemiddel.

Lægemiddelkombinationen daratumumab + bortezomib + thalidomid + dexamethason er ikke anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet, og indgår ikke i behandlingsvejledningen, da der ikke anvendes thalidomid til nydiagnosticerede patienter i dansk klinisk praksis.



## 3. Medicinrådets 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).

### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

#### **Population**

Nydiagnosticerede patienter med behandlingskrævende knoglemarvskræft, som er kandidater til behandling med HDT (typisk yngre (<70 år), og i god almen tilstand uden betydende komorbiditeter).

Subgrupper af relevans: fagudvalget ønsker at belyse, om der er særlige forhold vedr. behandling af patienter med højrisiko cytogenetik.

#### **Interventioner**

Interventionerne er de lægemidler og behandlingskombinationer, som fremgår af Tabel 2.

#### **Komparator**

Behandlingerne vil blive sammenlignet indbyrdes og er dermed hinandens komparatorer.

#### **Effekt mål**

Effekt målene beskrives i afsnit 3.2.

### 3.2 Valg af effekt mål

Medicinrådet vurderer, at sammenligningen af lægemidlerne bedst bliver belyst af de effekt mål, der er nævnt i Tabel 3. For hvert effekt mål er angivet vigtighed (kritisk eller vigtigt), måleenhed og mindste klinisk relevante forskel (MKRF).



Tabel 3. Effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse (OS)	Kritisk	Median overlevelse i antal måneder	9 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 inden opstart af næste behandlingslinje	15 %-point (hvis median PFS ikke er nået)
Progressionsfri overlevelse efter næste behandlingslinje (PFS2)	Vigtigt	Median PFS2 i antal måneder	6 mdr.
		Andel, som fortsat er i live og progressionsfri efter opstart af næste behandlingslinje	15 %-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

I evidensgennemgangen adresserer Medicinrådet hvert effektmål, men det er først i den samlede vurdering på tværs af effektmål og andre forhold, at der tages stilling til, om lægemidlerne kan ligestilles.

MKRF benyttes, når interventioner sammenlignes direkte eller indirekte. MKRF er defineret som den mindste *absolutte* forskel for effekt/bivirkninger, som vurderes at have en betydning for patienten, og/eller i klinisk praksis er afgørende for, om et lægemiddel er at foretrække frem for et andet.



Ved sammenligning af interventioner adresseres først den *relative* forskel mellem interventionerne for de enkelte effektmål. Hvis der er tale om en statistisk signifikant forskel mellem to interventioner, anvendes de beregnede *absolutte* forskelle til at vurdere, om forskellen mellem interventionerne er af en størrelsesorden, der er klinisk relevant. Hvis alle værdier i konfidensintervallet, inkl. punktestimatet, overstiger MKRF, er der tale om en klinisk relevant forskel. Hvis punktestimatet – men ikke alle værdier i konfidensintervallet – overstiger MKRF, er det mere usikkert, om forskellen kan betragtes som klinisk relevant. I tilfælde, hvor MKRF (punktestimat samt konfidensinterval) overlapper i sammenligningen af to eller flere lægemidler, kan effekten af disse som hovedregel ligestilles.

*The European Society for Medical Oncology (ESMO)-Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS)* er anvendt som udgangspunkt til at fastsætte MKRF for OS, PFS og PFS2.

Den version, som er anvendt, er valideret til hæmatologiske sygdomme, ESMO-MCBS:H [9], og er beregnet til at vurdere størrelsen på en effektforskel ved behandlinger uden kurativt potentiale. Skalaerne er differentieret i forhold til patienternes prognose, hvilket er væsentligt ved knoglemarvskæft, som har forskellige prognoser på tværs af populationer og behandlingslinjer. De specifikke skalaer, som er anvendt, er beregnet til populationer, hvor den mediane overlevelse med standardbehandling er mindst 3 år og hvor den mediane PFS med standardbehandling er mindst 1 år.

En fuld anvendelse af ESMO-MCBS:H indebærer, at der kun foretages én vurdering, hvor der på baggrund af det primære effektmål gives en foreløbig score, mens den samlede vurdering medtager flere faktorer, herunder OS ved PFS som primært effektmål (og omvendt), livskvalitet og bivirkninger. Effektforskelle scores på en skala fra 1-5, hvor 4 og 5 angiver en væsentlig eller betydende fordel for patienterne (*substantial benefit*), mens 1-3 er små eller marginale fordele. Dette kan ikke direkte overføres til MKRF, men som udgangspunkt vil en score på 1-3 pege på, at behandlingerne kan ligestilles.

### 3.2.1 Kritiske effektmål

#### Samlet overlevelse

Samlet overlevelse (overall survival, OS) er et præcist effektmål, defineret som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død, uanset årsag. Da behandlingsmålet ved knoglemarvskræft er at sikre længst mulig overlevelse under hensyntagen til patientens livskvalitet, er overlevelse et kritisk effektmål til vurderingen af effekten af nye lægemidler. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som median overlevelse, og som overlevelseshastighed, under hensyn til median opfølgningstid. For samlet overlevelse er MKRF sat til 9 mdr. for medianen og 10 %-point for OS-raten. Jf. ESMO-MCBS:H vil disse forskelle vurderes at være grad 3, dvs. små forskelle, hvis patientpopulationen har en median overlevelse på mindst 3 år. Da den mediane overlevelse for patientgruppen i dansk klinisk praksis er 7 år, vurderer Medicinrådet, at de fastsatte MKRF vil være betydende for patienterne.



### 3.2.2 Vigtige effektmål

#### **Progressionsfri overlevelse**

PFS defineres som tiden fra behandlingsstart til sygdomsprogression eller død, hvor progression bestemmes efter det standardiserede responskriterie [5].

PFS anvendes hyppigt som surrogatmål for overlevelse i kliniske studier af lægemidler til knoglemarvskræft, men anvendeligheden diskuteres fortsat [10]. Således vurderer Medicinrådet, at anvendeligheden af PFS som surrogatmål for behandlingseffekt på OS til knoglemarvskræft endnu kun underbygges af biologisk plausibilitet<sup>1</sup>. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som median PFS, og som PFS-rate, under hensyn til median opfølgningstid. For PFS er MKRF sat til 6 mdr. for medianen og 15 %-point for PFS-raten. Jf. ESMO-MCBS:H vil disse forskelle vurderes at være henholdsvis grad 3 og grad 2, dvs. små forskelle, hvis patientpopulationen har en median PFS på mindst 1 år. Ifølge ESMO kan lægemidler, der ikke har kurativt potentiale, ikke konkluderes at have substantiel effekt, baseret på PFS alene [9]. Dog kan vurderingen opgraderes, fx hvis der samtidig er bedre livskvalitet eller færre bivirkninger af grad 3-4 af betydning for patienterne.

#### **Progressionsfri overlevelse efter næste behandlingslinje (PFS2)**

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

ESMO-MCBS har ikke specifikke kriterier for vurdering af PFS2. Derfor er MKRF sat ligesom for PFS, dvs. 6 mdr. for medianen og 15 %-point for raten.

#### **Behandlingsophør grundet uønskede hændelser**

Fagudvalget ønsker at vurdere et effektmål, der belyser tyngden af bivirkninger. Andelen af patienter, der ophører behandlingen på grund af uønskede hændelser, er et effektmål, der udtrykker, hvor godt behandlingen tolereres af patienterne. Fagudvalget vurderer, at det er et vigtigt effektmål for vurdering af behandlingerne, da det kan begrænse mulighederne for effektive behandlinger. Andelen af patienter, der ophører behandlingen på grund af uønskede hændelser, varierer afhængigt af, hvilke lægemidler der indgår i behandlingen. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point mellem intervention og komparator er klinisk relevant.

#### **Helbredsrelateret livskvalitet**

Livskvalitet er et vigtigt effektmål i vurderingen af behandlinger til knoglemarvskræft, fordi sygdommens symptomer og bivirkninger til behandlingerne kan påvirke patientens livskvalitet. Der findes ingen kurative behandlingsformer, og en række lægemidler gives kontinuerligt indtil relaps. Patienter med knoglemarvskræft er således i behandling en stor del af tiden.

Det hyppigst anvendte redskab til vurdering af livskvalitet indenfor kliniske studier af knoglemarvskræft er det cancerspecifikke EORTC QLQ-C30-skema. Redskabet indeholder

<sup>1</sup> Se HTA CG Guidance on outcomes for joint clinical assessments vedr. niveauer af evidens for surrogatmål [15]



fem funktionelle skalaer, tre symptomskalaer, seks enkeltsymptomer samt en overordnet status for helbred og livskvalitet [11]. Der findes ikke en alment anerkendt mindste klinisk relevant forskel for dette måleredskab. Det er undersøgt, hvor stor en ændring på skalaen, der i gennemsnit opfattes som en ændring i livskvalitet blandt patienter med knoglemarvskræft, og undersøgelsen har vist, at de patienter, som oplevede en forbedring i livskvalitet, i gennemsnit havde en ændring på + 7,6 point, mens en forværring af livskvalitet var forbundet med en gennemsnitlig ændring på – 12,1 point [12]. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at en forskel på mindst 10 point er klinisk relevant.

Såfremt der ikke foreligger data fra EORTC QLQ-C30, foretrækkes data fra et andet valideret instrument, som er relevant for patienter med knoglemarvskræft, eksempelvis det generiske EQ-5D eller andre generiske eller sygdomsspecifikke værktøjer.

#### **Andel af patienter der oplever bivirkninger af grad 3-4**

Fagudvalget ønsker at vurdere andelen af patienter, der oplever bivirkninger af grad 3-4, som har klinisk betydning. Sværhedsgraderne er defineret ud fra internationalt gældende kriterier for uønskede hændelser [13]. Bivirkninger af grad 3 er alvorlige, men ikke livstruende, kræver indlæggelse og begrænser patientens evne til at tage vare på sig selv. Bivirkninger af grad 4 er livstruende, hvor der akut er behov for intervention.

Effekt målet belyser således mængden af bivirkninger, der er alvorlige for patienterne, og som kræver yderligere behandling. Fagudvalget vurderer, at det er et vigtigt effektmål for vurdering af behandlingerne. Mange af behandlingerne til knoglemarvskræft er bivirkningstunge, og afhængigt af behandlingslinjer kan over halvdelen af patienterne opleve bivirkninger af grad 3-4. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point mellem intervention og komparator er klinisk relevant.

#### **Kvalitativ gennemgang af bivirkninger**

Fagudvalget vil som supplement til effektmålet behandlingsophør grundet bivirkninger udarbejde opgørelse af de hyppigste bivirkninger af enhver grad (forekommer hos > 10 % af patienterne), der er rapporteret i de kliniske studier. Fagudvalget vil ud fra denne opgørelse vurdere håndterbarhed og tyngde af bivirkningsprofilen. Fagudvalget vurderer, at den kvalitative gennemgang er et vigtigt effektmål for kategoriseringen af den kliniske merværdi.

### **3.3 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler**

I dette afsnit beskrives, hvilke andre overvejelser som har betydning for valget mellem lægemidlerne, som ikke umiddelbart vil blive belyst vha. den systematiske evidensgennemgang og hvordan Medicinrådet vil belyse disse i behandlingsvejledningen.

#### **3.3.1 Patientværdier og præferencer**

Medicinrådet vil tage højde for patienternes værdier og præferencer i forhold til lægemiddelbehandling inden for sygdomsområdet ved at inddrage viden fra klinikere og patienter i fagudvalget.



### 3.3.2 Administration og monitorering

Relevante forskelle i administrationsformer og monitoreringskrav vil blive beskrevet ved at inddrage viden fra fagudvalget og fra den søgte litteratur på området, samt produktresuméer fra EMA.

## 3.4 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

I dette afsnit beskrives øvrige forhold vedrørende behandlingen, som vil indgå i behandlingsvejledningen. Disse forhold har *ikke* direkte betydning for valget mellem forskellige lægemidler, men omfatter en beskrivelse af kriterier og forholdsregler for anvendelse af lægemidlerne.

### 3.4.1 Kriterier for opstart, skift og seponering/dosisjustering

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive kriterier for opstart, skift og seponering/dosisjustering for de udvalgte lægemidler, hvor der er relevant.

### 3.4.2 Monitorering af behandling

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive, hvordan man i klinisk praksis bør monitorere effekt og bivirkninger af lægemidlerne.

## 4. Klinisk sammenligningsgrundlag

Medicinrådet vil udarbejde et klinisk sammenligningsgrundlag, der beskriver doser og sammenligningsperiode for de lægemidler, der evt. bliver ligestillede i evidensgennemgangen. Der kan også blive behov for at udarbejde et klinisk sammenligningsgrundlag, selvom lægemidlerne ikke er ligestillede.

På baggrund af sammenligningsgrundlaget udarbejder Medicinrådet en omkostningsanalyse, hvis der er betydende forskelle i ressourceforbruget ved de eventuelt ligestillede lægemidler. Medicinrådet anvender omkostningsanalysen og lægemiddelpriserne til at tage stilling til forholdet mellem effekt og omkostninger for det enkelte lægemiddel, når der udarbejdes en lægemiddelrekommandation. Medicinrådet kan vurdere, at et eller flere af de ligestillede lægemidler ikke skal anbefales i lægemiddelrekommandationen, hvis der ikke er et rimeligt forhold mellem effekt og omkostninger.



## 5. Metode

### 5.1 Litteratursøgning og udvælgelse

Det er de kliniske spørgsmål og de tilhørende beskrivelser af patienter, interventioner, komparatorer og effektmål (PICO), der definerer inklusions- og eksklusionskriterier i litteratursøgningen.

Medicinerådet vil gennemføre en opdateret litteratursøgning efter nye studier, som er publiceret efter Medicinerådet gennemførte sin seneste litteratursøgning og som kan belyse de kliniske spørgsmål.

**Virksomheder** med markedsføringstilladelser til relevante lægemidler vil blive inviteret til at indsende relevant litteratur i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål og effektmål. Virksomhederne kan indsende upublicerede data, jf. [Medicinerådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#). Medicinerådet inkluderer dog kun upublicerede data, hvis virksomheden accepterer, at data kan offentliggøres i behandlingsvejledningen.

### 5.2 Databehandling og analyse

Valg af analysemetode afhænger af de tilgængelige data for de enkelte effektmål i de inkluderede studier og beskrives i evidensgennemgangen.

Hvis der ikke er evidens i form af direkte sammenligninger til at besvare de kliniske spørgsmål, kan Medicinerådet i nogle tilfælde kombinere data i en indirekte sammenligning med en fælles komparator, fx hvis der i studierne er sammenlignet med placebo. Hvis data ikke tillader en statistisk sammenligning, kan Medicinerådet foretage en kvalitativ sammenligning af studiernes resultater.

For en nærmere beskrivelse af databehandling og analyse henvises til Medicinerådets metodevejledning for behandlingsvejledninger.

### 5.3 Kvalitetsvurdering

Medicinerådet foretager en kvalitetsvurdering af de inkluderede studier samt en samlet vurdering af evidensen bag hvert enkelt effektmål, afhængigt af den valgte analysemetode.

For en nærmere beskrivelse af databehandling og analyse henvises til Medicinerådets metodevejledning for behandlingsvejledninger.



## 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 Studiegroupe. 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. Komarova NL, Boland CR. Cancer: calculated treatment. *Nature*. 2013;499(7458):291–2.
8. 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.
9. Pawlyn C, Schjesvold FH, Cairns DA, Wei LJ, Davies F, Nadeem O, et al. Progression-free survival as a surrogate endpoint in myeloma clinical trials: an evolving paradigm. *Blood Cancer J*. 2024;14(1):134.
10. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365–76.
11. Kvam AK, Fayers P, Wisloff F. What changes in health-related quality of life matter to multiple myeloma patients? A prospective study. *Eur J Haematol*. 2010;84(4):345–53.
12. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v6.0 (MedDRA 28.0).



## 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	27. maj 2026	Opdateret, da der er tilkommet nye behandlingsmuligheder på området.  Protokollen er med denne opdatering blevet opdelt i relevante populationer. Dermed er denne protokol vedr. nydiagnosticerede patienter, som er kandidater til HDT, version 1.0.
<b>Tidligere versioner af protokoller vedr. knoglemarvskræft (både nydiagnosticerede og tidligere behandlede patienter)</b>		
2.0	17. juni 2020	Opdateret, da der er tilkommet nye behandlingsmuligheder på området. Af ressourcemæssige årsager blev der ikke udarbejdet en behandlingsvejledning efter denne protokol.
1.0	9. november 2017	Godkendt af Medicinrådet.



# Bilag 1

Lægemidler og lægemiddelkombinationer, som er godkendt af EMA siden offentliggørelse af gældende behandlingsvejledning (status for Medicinrådets anbefaling i parentes):

- **Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (IsaBorLenDex)**  
til nydiagnosticerede patienter, der ikke er kandidater til HDT (ikke anbefalet, april 2026)
- **Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason samt Daratumumab + Lenalidomid (DarBorLenDex+DarLen)**  
som induktions- og konsoliderende behandling til nydiagnosticerede patienter, der er kandidater til HDT, samt efterfølgende vedligeholdelsesbehandling (ikke anbefalet, november 2025)
- **Selinexor + Bortezomib + Dexamethason (SelBorDex)**  
til patienter, som har fået mindst én tidligere behandling, som er refraktære overfor lenalidomid og ikke kan behandles med anti-CD38-antistof (anbefalet, oktober 2025)
- **Ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel)**  
til patienter, som har fået mindst én tidligere behandling, herunder et immunmodulerende middel og en proteasomhæmmer, som har udvist sygdomsprogression under den sidste behandling og er refraktære overfor lenalidomid, og som har performance status 0-1 (anbefalet, september 2025)
- **Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason (DarLenDex)**  
til nydiagnosticerede patienter, der ikke er kandidater til HDT (anbefalet, maj 2025)
- **Lenalidomid**  
som vedligeholdelsesbehandling efter stamcelletransplantation (anbefalet maj 2019 samt januar 2025, hvor det blev indplaceret under 'overvej' i stedet for 'anvend' i den kliniske rækkefølge)
- **Ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel)**  
til patienter som har fået mindst tre tidligere behandlinger - herunder et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof, og som har haft sygdomsprogression under den sidste behandling (anbefalet, december 2024)
- **Talquetamab**  
Patienter, som har fået mindst tre tidligere behandlingslinjer – herunder et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof, og som har haft sygdomsprogression under den sidste behandlingslinje (ikke anbefalet, oktober 2024)



- **Elranatamab**  
Patienter, som har fået mindst tre tidligere behandlingslinjer, og som har haft sygdomsprogression under den sidste behandlingslinje (ikke anbefalet, oktober 2024)
- **Teclistamab**  
patienter som har fået mindst tre tidligere behandlinger - herunder et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof, som har haft sygdomsprogression under den sidste behandling og som har performance status 0-1 (anbefalet, februar 2024)
- **Isatuximab + carfilzomib + dexamethason (IsaCarDex)**  
til lenalidomid-følsomme patienter, som har fået mindst en tidligere behandling (ikke anbefalet april 2022)
- **Daratumumab + bortezomib + thalidomid + dexamethason (DarBorThalDex)**  
som induktionsbehandling til nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, som er egnede til HDT (ikke anbefalet januar 2022)
- **Daratumumab + bortezomib + melphalan + prednison (DarBorMelPred)**  
til nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, som ikke er egnede til HDT (ikke anbefalet, oktober 2020. Revurdering: anbefalet juni 2021)
- **Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (IsaPomDex)**  
til patienter, der tidligere har modtaget mindst to behandlinger (ikke anbefalet, november 2020)
- **Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (EloPomDex)**  
til patienter, der tidligere har modtaget mindst to behandlinger (ikke anbefalet, maj 2020)
- **Pomalidomid + bortezomib + dexamethason**  
til patienter, der har modtaget mindst én tidligere behandling, inklusive lenalidomid (anbefalet, 2019)
- **Lenalidomid + bortezomib + dexamethason**  
til nydiagnosticerede patienter, der ikke er kandidater til HDT (anbefalet september 2019)
- **Daratumumab + pomalidomid + dexamethason**  
til patienter, der ikke har haft effekt af lenalidomid i kombination med en proteasomhæmmer, eller hvis der har været sygdomsprogression efter mindst to behandlinger med disse lægemidler (ikke vurderet af Medicinrådet)
- **Daratumumab + carfilzomib + dexamethason**  
til patienter, der har modtaget mindst en tidligere behandling (ikke vurderet af Medicinrådet)
- **Carfilzomib + lenalidomid + dexamethason**  
til patienter, der har modtaget mindst en tidligere behandling (anbefalet maj 2019)
- **Carfilzomib + dexamethason**  
til patienter, der har modtaget mindst en tidligere behandling (anbefalet maj 2019)



- **Melphalan flufenamid + dexamethason**  
til patienter som har fået mindst tre tidligere behandlinger - herunder et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof, som har haft sygdomsprogression under den sidste behandling (ikke vurderet af Medicinrådet)
- **Melphalan flufenamid**  
Til patienter, som har fået HDT

**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)