

Protokol for Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, der ikke 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 18. februar 2026

Dokumentnummer 238340

Versionsnummer 1.0

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 19. februar 2026



Indholdsfortegnelse

Begreber og forkortelser	4
1. Baggrund	6
2. Introduktion	7
2.1 Knoglemarvskræft.....	7
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
3. Medicinrådets kliniske spørgsmål.....	9
3.1 Klinisk spørgsmål 1.....	10
3.2 Valg af effektmål	10
3.2.1 Kritiske effektmål	12
3.2.2 Vigtige effektmål	12
3.3 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	14
3.3.1 Patientværdier og præferencer	14
3.3.2 Administration og monitorering	14
3.4 Øvrige forhold vedrørende behandlingen	14
3.4.1 Kriterier for opstart, skift og seponering/dosisjustering	14
3.4.2 Monitorering af behandling.....	15
4. Klinisk sammenligningsgrundlag.....	15
5. Metode.....	15
5.1 Litteratursøgning og udvælgelse.....	15
5.2 Databehandling og analyse.....	16
5.3 Kvalitetsvurdering.....	16
6. Referencer	17
7. Sammensætning af fagudvalg.....	18
8. Versionslog	19



Begreber og forkortelser

Bor:	Bortezomib
Dar:	Daratumumab
Dex:	Dexamethason
EMA:	European Medicines Agency
EORTC- QLQ-C30:	European Organisation for Research and Treatment Quality of Life Questionnaire – Cancer (30 items)
HDT:	Højdosiskemoterapi med stamcellestøtte
IMiDs:	Immunmodulerende stoffer
Isa:	Isatuximab
Len:	Lenalidomid
Refraktæritet:	Behandlingsrefraktæritet er defineret ved sygdomsprogression under behandling eller inden for 60 dage efter behandlingsophør [1]
Relaps:	Relaps (tilbagefald) er defineret ved sygdomsprogression mere end 60 dage efter afsluttet behandling.
Behandlingslinje:	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].
Ny behandlingslinje:	En behandling anses som en ny behandlingslinje, hvis en af følgende tre er opfyldt: 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. 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. 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 allogen) betragtes som en ny behandlingslinje uanset om den konsoliderende behandling er den samme eller ej.

**Afbrydelser og
dosismodifikationer:**

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).

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 to forskellige behandlingslinjer.

Dosismodifikation inden for samme regime bør ikke betragtes som en ny behandlingslinje.



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. Medicinrådet har opdelt protokol og behandlingsvejledning for afgrænsede populationer, så vejledningen er bedst muligt opdateret ved offentliggørelse.

Denne protokol omhandler behandling af nydiagnosticerede patienter, og er afgrænset til patienter, som ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT). Tilsvarende protokoller vil blive udarbejdet for de øvrige populationer. Protokollerne er opdaterede 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 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 (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 ønsker i arbejdet med behandlingsvejledningen (på tværs af populationer) desuden at belyse følgende, hvor det er relevant:

- Hvilken betydning sekventiel behandling med immunterapi rettet mod samme target har for effekten. Dette ønskes belyst ved relevante subgruppeanalyser baseret på tidligere behandlinger.
- Behandlingsalgoritmen i en form, som tager hensyn til differentiering af patientpopulationer, herunder refraktæritet, og som er anvendelig i klinisk praksis.
- 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.

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. Dette medfører, at patienten oplever bl.a. træthed og åndenød.

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 næsthyppest hyppigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark, hvor i alt ca. 3.400 patienter anslås at leve med sygdommen [5] (estimat fra 2023). Risikoen for at få knoglemarvskræft stiger med alderen og forekommer lidt hyppigere hos mænd end hos kvinder. Der diagnosticeres ca. 400 behandlingskrævende patienter om året i Danmark, og medianalderen for patienterne er ca. 72 år. Antallet af patienter med knoglemarvskræft er stigende på grund af befolkningens stigende middellevealder samt forbedrede behandlingsmuligheder gennem de seneste årtier. Prognosen er forbedret efter indførelsen af højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT) i begyndelsen af 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

Kilde		
Yngre (<70 år)*	Ældre (>70 år)*	Alle



3-års OS	81 %	59 %	69 %	DMSG årsrapport 2023 [3]
5-års OS	72 %	40 %	53 %	DMSG årsrapport 2023 [3]
	<i>Kandidater til HDT</i>	<i>Ikke-kandidater til HDT</i>	<i>Alle</i>	
Forventet median OS	7 år	3 år	5 år	KB (baseret på estimater fra www.dst.dk) [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. 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.

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 en enkeltstofbehandling [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.

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 ikke vurderes at være egnede til HDT, er typisk karakteriseret ved at være ældre (>70 år), have en dårligere almen tilstand og flere komorbiditeter. Der er ca. 280 patienter årligt, der



vurderes ikke at være kandidater til HDT. Der findes flere lægemidler og lægemiddelkombinationer, som kan benyttes til behandling af disse patienter, se afsnit 2.3.

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 ikke er kandidater til HDT, fremgår af Tabel 2.

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

Lægemiddelkombination
Bortezomib + lenalidomid + dexamethason
Daratumumab + lenalidomid + dexamethason
Isatuximab + bortezomib + lenalidomid + dexamethason*
Daratumumab + bortezomib + lenalidomid + dexamethason**
Lenalidomid + dexamethason
Daratumumab + bortezomib + melphalan + prednison

*Under vurdering i Medicinrådet.

**Lægemiddelkombination, der vurderes af Medicinrådet i en proces for direkte indplacering samtidig med udarbejdelse af behandlingsvejledningen.

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.

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 ikke er kandidater til HDT?

Population

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

Interventioner

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

Komparator

Behandlingerne vil blive sammenlignet indbyrdes og er dermed hinandens komparatorer.

Effektmål

Effektmålene beskrives i afsnit 3.2.

3.2 Valg af effektmål

Medicinerådet vurderer, at sammenligningen af lægemidlerne bedst bliver belyst af de effektmål, der er nævnt i Tabel 3. For hvert effektmål 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	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)



Effektmål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Vigtigt	Andel patienter som ophører med behandling i studierne på grund af bivirkninger (adverse events)	Forskel på 10 %-point mellem grupperne
Helbredsrelateret livskvalitet	Vigtigt	Antal points ændring over tid målt med EORTC QLQ-C30	Forskel på 10 point mellem grupperne
Bivirkninger	Vigtigt	Andel af patienter med bivirkninger af grad 3-4, som har en klinisk betydning	Forskel på 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 ved det længst mulige opfølgningstidspunkt. For samlet overlevelse er MKRF sat til 6 mdr. for medianen og 10 %-point for OS-raten. Jf. ESMO-MCBS:H vil disse forskelle vurderes at være henholdsvis grad 2 og 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 netop 3 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 plausibilitet¹. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som median PFS, og som PFS-rate ved det længst mulige opfølgningstidspunkt. For PFS er MKRF sat til 6 mdr. for medianen og 10 %-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.

¹ Se HTA CG Guidance on outcomes for joint clinical assessments vedr. niveau af evidens for surrogatmål [15]



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 10 %-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 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.



Effektmålet 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 lægemiddelpriiserne 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.

Medicinrådet vil gennemføre en opdateret litteratursøgning efter nye studier, som er publiceret efter Medicinrådet 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. [Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#). Medicinrådet 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 Medicinrådet 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 Medicinrådet foretage en kvalitativ sammenligning af studierne resultater.

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

5.3 Kvalitetsvurdering

Medicinrådet 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 Medicinrådets 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 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. Kieseewetter 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v6.0 (MedDRA 28.0).



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende knoglemarvskræft

Forperson	Indstillet af
Anne Kærsgaard Mylin <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Hæmatologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
<i>Deltager ikke</i>	Region Nordjylland
Anja Klostergaard (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Charlotte Toftmann Hansen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
<i>Deltager ikke</i>	Region Sjælland
Carsten Helleberg <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Kenneth Skov <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Constance Eline Grandjean Poulsen <i>Seniorspecialist</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Lisbeth Egeskov <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Carsten Levin <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



8. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	18. februar 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 ikke er kandidater til HDT, version 1.0.
Tidligere versioner af protokoller vedr. knoglemarvskræft (både nydiagnosticerede og tidligere behandlede patienter)		
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):

- **Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason (DarPomDex)**
til patienter, som ikke har haft effekt af lenalidomid + en proteasomhæmmer, eller som tidligere har modtaget mindst to behandlinger (ikke vurderet i Medicinrådet)
- **Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (IsaBorLenDex)**
til nydiagnosticerede patienter, der ikke er kandidater til HDT (under vurdering)
- **Belantamab mafodotin + bortezomib + dexamethason (BelBorDex)**
til patienter, som har fået mindst én tidligere behandling (ikke anbefalet, januar 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)**
Anbefalet 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**
i behandlingsvejledningen er status ændret fra *Anvend* til *Overvej* som vedligeholdelsesbehandling efter stamcelletransplantation (fortsat anbefalet, januar 2025)
- **Ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel)**
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)

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk