DMCG.dk

Klinisk retningslinje

Primær behandling af myelomatose patienter, der er kandidater til højdosis kemoterapi

Dansk Myelomatose Studiegruppe (DMSG)

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Version 2.0

Fagligt godkendt
03.03.2026 (Dansk Myelomatose Studiegruppe | DMSG)

Administrativt godkendt
07.04.26 (SundK Retningslinjefunktionen)

Planlagt opdatering
01.02.2029

Indeksering
Myelomatose, højdosis melphalan med stamcellestøtte, induktionsbehandling, vedligeholdelsesbehandling

Indhold

1. Nyt siden sidst (ændringslog) 4
2. Anbefalinger (centrale budskaber) 5
   - Screening 5
   - Behandling 5
   - Rehabilitering 6
3. Introduktion 7
   - Formål 7
   - Patientgruppe 7
   - Målgruppe for brug af retningslinjen 7
4. Evidensgrundlag 8
   - Screening 8
   - Behandling 8
   - Rehabilitering 17
5. Referencer 18
6. Metode 21
   - Litteratursøgning 21
   - Litteraturgennemgang 21
   - Sundhedsøkonomiske konsekvenser 21
   - Formulering af anbefalinger 21
   - Afvikling af unødvendige behandlinger og procedurer 21
   - Interessentinvolvering 21
   - Høring 21
   - Godkendelse 22
   - Behov for yderligere forskning 22
   - Forfattere og habilitet 22
   - Plan for opdatering 22
   - Version af retningslinjeskabelon 22
7. Monitorering 23
8. Bilag 24
9. Om denne kliniske retningslinje 28

1. Nyt siden sidst (ændringslog)

Ændringsloggen skal give et hurtigt overblik over væsentlige ændringer siden sidste version af retningslinjen og udfyldes kun i forbindelse med opdateringer. Alle ændringer anføres kort i tabellen nedenfor (”Nyt siden version 1.5”).

Tabel 1 - Nyt siden version 1.5

Kapitel	Afsnit	Beskrivelse af ændring
2. Anbefalinger		I anbefalingerne 6-9 anbefales quadruplet-behandling som induktion før HDT. Denne behandling er ikke anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af omkostninger i forhold til behandlingens effekt og sikkerhed. Der anbefales dual maintenance til visse grupper. Denne behandling er ikke anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af omkostninger i forhold til behandlingens effekt og sikkerhed.
4. Evidensgrundlag		
	Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger	Det vil medføre en merudgift at tilføje CD38-antistof til induktions- og/eller vedligeholdsbehandling.

2. Anbefalinger (centrale budskaber)

Anbefalingernes styrke er graderet efter Oxford Levels of Evidence. En A-anbefaling bygger på evidens af høj kvalitet og udtrykker høj sikkerhed i anbefalingen. En D-anbefaling bygger på evidens af lav kvalitet og udtrykker lav sikkerhed i anbefalingen.

Screening

1. Alle nydiagnosticerede myelomatosepatienter med en biologisk alder <= 70 år og uden væsentlig komorbiditet skal vurderes med henblik på behandling med højdosis melphalan med stamcellestøtte (HDT) (A)

Behandling

2. Trestofs-induktionsbehandling med bortezomib, et immunmodulerende lægemiddel og dexamethason skal gives i fire serier før leukaferese og højdosisbehandling (HDT/ASCT). Afhængigt af behandlingsstrategien og patientens respons kan der herefter gives op til 2 konsolideringsserier med samme regime (A) ●

3. Cyclophosphamid 2 g/m2 skal gives som priming før leukaferese, og melphalan konditionering er 200 mg/m2(A). Ved påvirket nyrefunktion (kreatinin clearence < 30 ml/min) reduceres dosis af melfalan til 140 mg/m2 (B) ●

4. Højdosis melphalan med autolog stamcellestøtte (HDT/ASCT) er fortsat standardbehandling til yngre patienter med myelomatose, der har modtaget trestofs-baseret induktionsbehandling (A) ●

5. Vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid skal indledes 3 måneder efter HDT, da det forlænger progressionfri overlevelse (PFS) og overlevelse. Dosis er 10 mg lenalidomid dagligt gennem 21 dage i 28-dagens serier (A) ●

   ● Behandlingen er anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af forholdet mellem omkostninger og behandlingens effekt og sikkerhed. Link til rapport fra Medicinrådet kan findes under *Litteratur og evidensgennemgang*.

6. Firstofs-induktionsbehandling med CD38-antistof i kombination med bortezomib, et immunmodulerende lægemiddel og dexamethason skal gives i fire serier før leukaferese og højdosisbehandling (HDT/ASCT). Afhængigt af behandlingsstrategien og patientens respons kan der herefter gives op til 2 konsolideringsserier med samme regime (A) ●●

7. Dual vedligeholdelsesbehandling (lenalidomid + daratumumab) anbefales i særlige tilfælde herunder patienter med højrisiko sygdom (B) ●●

8. Ved induktion med et firstofs-regime kan man overveje at undlade HDT hos patienter med standardrisikosygdom, som opnår MRD-negativitet efter fire serier induktionsbehandling. Dette kræver dog, at der er mulighed for at måle MRD, hvilket endnu ikke er standard. Yderligere 4–6 serier med induktionsregimet efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling repræsenterer et ligeværdigt alternativ til HDT (A) ●●

9. Carfilzomib-baseret firstofs-regime eller velcade-baseret femstofs-regime anbefales som induktion til patienter med højrisiko sygdom (B). Tandem transplantation kan overvejes til patienter, der har haft gavn af den første HDT, men ikke opnåede komplet remission (CR) efter første ASCT (A) ●●

- Behandlingen er ikke anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af omkostninger i forhold til behandlingens effekt og sikkerhed. Link til rapport fra Medicinrådet kan findes under *Litteratur og evidensgennemgang*.

Rehabilitering

10. Alle patienter bør tilbydes rehabilitering efter højdosisbehandling med stamcellestøtte (D)

3. Introduktion

Standardbehandlingen omfatter induktionsbehandling, leukaferese, højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT), evt. konsoliderende behandling og vedligeholdelses behandling. HDT er en effektiv behandling, der konsoliderer effekten af induktionsbehandlingen og ofte giver langvarig remission uden behov for behandling. HDT er dog en relativ toksisk behandling, og indikationen bør nøje overvejes hos patienter, der nærmer sig en biologisk alder på 70 år, samt i tilfælde af høj komorbiditet eller påvirket performancestatus. Det betyder, at under halvdelen af danske patienter med myelomatose vil være kandidater til HDT. Den understøttende behandling med profylaktisk bisfosfonat, behandling af knoglekomplikationer og andre komplikationer er beskrevet i andre myelomatose retningslinjer.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Det konkrete formål er at sikre en optimal behandling af myelomatose patienter, der er kandidater til højdosis melphalan med stamcellestøtte.

Patientgruppe

Patienter med behandlingskrævende myelomatose med biologisk alder ≤ 70 år, god performance status og fravær af væsentlig komorbiditet.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen, herunder særligt læger ansat på hæmatologiske afdelinger.

4. Evidensgrundlag

Screening

1. Alle nydiagnosticerede myelomatosepatienter med en biologisk alder <= 70 år og uden væsentlig komorbiditet skal vurderes med henblik på behandling med højdosis melphalan med stamcellestøtte (HDT) (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Udredning og prognosticering af patienter med myelomatose er beskrevet i retningslinjerne for diagnostik, prognosticering og indikation for behandling. De vigtigste elementer i udvælgelse af patienter til HDT er biologisk alder ≤ 70 år, hvor det er også vigtigt at være opmærksom på andre kontraindikationer som ringe performance status (PS ≥ 2) og høj komorbiditet (1)[1a]. Desuden bør graden af nyrepåvirkning vurderes m.h.p. reduktion af melphalandosis (2)[2b]

Praktiske overvejelser

Nej, behandling har i en årrække været implementeret på danske hæmatologiske afdelinger.

Behandling

2. Trestofs-induktionsbehandling med bortezomib, et immunmodulerende lægemiddel og dexamethason skal gives i fire serier før leukaferese og højdosisbehandling (HDT/ASCT). Afhængigt af behandlingsstrategien og patientens respons kan der herefter gives op til 2 konsolideringsserier med samme regime (A) ●

3. Cyclophosphamid 2 g/m2 skal gives som priming før leukaferese, og melphalan konditionering er 200 mg/m2(A). Ved påvirket nyrefunktion (kreatinin clearence < 30 ml/min) reduceres dosis af melfalan til 140 mg/m2 (B) ●

4. Højdosis melphalan med autolog stamcellestøtte (HDT/ASCT) er fortsat standardbehandling til yngre patienter med myelomatose, der har modtaget trestofs-baseret induktionsbehandling (A) ●

5. Vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid skal indledes 3 måneder efter HDT, da det forlænger progressionfri overlevelse (PFS) og overlevelse. Dosis er 10 mg lenalidomid dagligt gennem 21 dage i 28-dagens serier (A) ●

   ● Behandlingen er anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af forholdet mellem omkostninger og behandlingens effekt og sikkerhed. Link til rapport fra Medicinrådet kan findes under *Litteratur og evidensgennemgang*.

6. Firstofs-induktionsbehandling med CD38-antistof i kombination med bortezomib, et immunmodulerende lægemiddel og dexamethason skal gives i fire serier før leukaferese og højdosisbehandling (HDT/ASCT). Afhængigt af behandlingsstrategien og patientens respons kan der herefter gives op til 2 konsolideringsserier med samme regime (A) ●●

7. Dual vedligeholdelsesbehandling (lenalidomid + daratumumab) anbefales i særlige tilfælde herunder patienter med højrisiko sygdom (B) ●●

8. Ved induktion med et firstofs-regime kan man overveje at undlade HDT hos patienter med standardrisikosygdom, som opnår MRD-negativitet efter fire serier induktionsbehandling. Dette kræver dog, at der er mulighed for at måle MRD, hvilket endnu ikke er standard. Yderligere 4–6 serier med induktionsregimet efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling repræsenterer et ligeværdigt alternativ til HDT (A) ●●

9. Carfilzomib-baseret firstofs-regime eller velcade-baseret femstofs-regime anbefales som induktion til patienter med højrisiko sygdom (B). Tandem transplantation kan overvejes til patienter, der har haft gavn af den første HDT, men ikke opnåede komplet remission (CR) efter første ASCT (A) ●●

●● Behandlingen er ikke anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af omkostninger i forhold til behandlingens effekt og sikkerhed. Link til rapport fra Medicinrådet kan findes under *Litteratur og evidensgennemgang*.

Litteratur og evidensgennemgang

Hos patienter med nydiagnosticeret, transplantationsegnet multipelt myelom anbefales en firstofs-induktionsbehandling med CD38-antistof i kombination med bortezomib, et immunmodulerende lægemiddel og dexamethason givet i fire serier før leukaferese og højdosisbehandling (HDT/ASCT). Afhængigt af behandlingsstrategien og patientens respons kan der herefter gives op til 2 konsolideringsserier med samme regime.

Denne anbefaling er baseret på flere store fase III-studier (CASSIOPEIA, GRIFFIN, PERSEUS og GMMG-HD7), hvor 3–4 induktionsserier før stamcellehøst har været standard, efterfulgt af 0–2 konsolideringsserier efter transplantation.

Førstevalg (CD38-antistof-baseret firstofs-behandling):
• D-VRd (daratumumab, bortezomib, lenalidomid, dexamethason) – 4 induktionsserier

- Behandlingen er ikke anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af omkostninger i forhold til behandlingens effekt og sikkerhed (Medicinrådets anbefaling vedr. daratumumab i komb. med BorLenDex til nydiagnosticeret knoglemarvskræft-vers. 1.0)

• Isa-RVd (isatuximab, lenalidomid, bortezomib, dexamethason) – 3 induktionsserier

- Godkendt af EMA på denne indikation, men forholdet mellem omkostninger og effekt/sikkerhed er endnu ikke vurderet af Medicinrådet (https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/sarclisa-epar-medicine-overview_en.pdf)

Alternativ ved kontraindikation for CD38-antistof:
• VRd (bortezomib, lenalidomid, dexamethason) – 4 induktionsserier

- Behandlingen er anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af forholdet mellem omkostninger og behandlingens effekt og sikkerhed (https://filer.medicinraadet.dk/media/vileiu2n/medicinradets-laegemiddelrek-og-behandlingsvejl-vedr-laegemidler-til-knoglemarvskraeft-vers-1-15.pdf)

• VCD (bortezomib, cyclophosphamid, dexamethason) – 4 induktionsserier

- Behandlingen er anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af forholdet mellem omkostninger og behandlingens effekt og sikkerhed (https://filer.medicinraadet.dk/media/vileiu2n/medicinradets-laegemiddelrek-og-behandlingsvejl-vedr-laegemidler-til-knoglemarvskraeft-vers-1-15.pdf)

Flere nyere randomiserede studier har vist forbedret effekt af CD38-antistof-holdige induktionsregimer sammenlignet med regimer uden CD38-antistof. Disse omfatter CASSIOPEIA, GRIFFIN, PERSEUS og GMMG-HD7, som samlet dokumenterer signifikant forbedring i PFS, MRD-negativitet og responsdybde.

CASSIOPEIA var et todelt, åbent fase III-studie med 1:1-randomisering af 1.085 patienter til D-VTd eller VTd alene. Studiet omfattede prætransplantationsinduktion (4 serier) og posttransplantationskonsolidering (2 serier) samt en anden randomisering til vedligeholdelse med IV daratumumab (16 mg/kg hver 8. uge) eller observation. Der blev ikke givet lenalidomid-vedligeholdelse. D-VTd resulterede i signifikant højere dybde af respons med flere patienter, der opnåede stringent CR og MRD-negativitet (10^{-5}) sammenlignet med VTd. Ved næsten syv års opfølgning er CASSIOPEIA et af de længst opfølgende studier og viser fortsat en markant PFS-fordel for D-VTd (HR 0,58; 95 % KI 0,47–0,72) og en signifikant reduktion i risiko for død (HR 0,55; 95 % KI 0,42–0,73)] (1) [1b].

GRIFFIN inkluderede 207 patienter randomiseret til D-VRd versus VRd. Patienterne modtog fire induktionsserier, HDT/ASCT og to konsolideringsserier efterfulgt af vedligeholdelse. Efter median 49,6 måneders opfølgning var PFS markant forbedret (HR 0,45; 95 % KI 0,21–0,95). Andelen af patienter med stringent CR steg fra 42 % efter ASCT til 63 % efter konsolidering, og MRD-negativitet (10^{-5}) steg fra 47 % til 64 % (2) [1b].

PERSEUS omfattede 709 patienter, der blev randomiseret til D-VRd eller VRd, begge efterfulgt af lenalidomid-vedligeholdelse eller daratumumab–lenalidomid-vedligeholdelse. PERSEUS implementerede en MRD-styret vedligeholdelsesstrategi, hvor patienter, der forblev MRD-negative (ved sensitivitet 10^{-5}) i mindst 12 måneder under vedligeholdelse, kunne seponere daratumumab og fortsætte med lenalidomid alene. Hvis MRD-positivitet senere blev påvist, kunne daratumumab genoptages. Efter fire induktionsserier, ASCT, to konsolideringsserier og pågående vedligeholdelse blev der observeret en markant forbedring i PFS i D-VRd-armen (HR 0,42; 95 % KI 0,30–0,59; P < 0,001). Efter 48 måneder var 84,3 % af patienterne i D-VRd-gruppen fortsat progressionsfri mod 67,7 % i VRd-gruppen. Median PFS (mPFS) var endnu ikke nået ved den seneste analyse, men statistisk modellering estimerede mPFS til 17,1 år (13,2–21,2 år) for D-VRd + DR-vedligeholdelse sammenlignet med 7,3 år (6,3–9,9 år) for VRd + R-vedligeholdelse(3, 4) [1b].

GMMG-HD7 var et fase III-studie, der inkluderede 662 patienter randomiseret til Isa-RVd eller RVd. Patienterne modtog tre 6-ugers induktionsserier efterfulgt af HDT/ASCT og eventuel tandem ASCT, men ingen konsolidering. Efter transplantation blev patienterne re-randomiseret til lenalidomid-vedligeholdelse med eller uden isatuximab, givet hver 4. uge indtil progression eller uacceptabel toksicitet. Isa-RVd-gruppen havde signifikant forbedret PFS sammenlignet med RVd uanset udfaldet af den anden randomisering (HR 0,70; 95 % KI 0,52–0,95). Derudover blev der observeret højere CR-rate (43,5 % vs. 34,0 %) og en større andel MRD-negative patienter (66,2 % vs. 47,7 %) (5) [1b].

Fraværet af konsolidering i GMMG-HD7 kan delvist forklare den mindre PFS-gevinst sammenlignet med PERSEUS. MRD-negativitet er en stærk prognostisk markør for langvarig remission og overlevelse. Efter konsolidering ses ofte en stigende andel MRD-negative patienter, hvilket afspejler dybere molekylær respons.

Meta-analyser
To store meta-analyser har yderligere bekræftet betydningen af CD38-antistof-baserede firstofs-behandlinger og konsolidering. Ebraheem MS et al. (Blood Adv, 2024) analyserede syv randomiserede forsøg (n = 3.716) og viste signifikant forbedret PFS (HR 0,55; 95 % KI 0,46–0,66) og OS (HR 0,65; 95 % KI 0,53–0,79) ved brug af CD38-baserede firstofs-behandlinger. (6) [1a].
Souto Filho JTD et al. (Blood Cancer J, 2025) inkluderede fire fase III-studier og fandt tilsvarende forbedret PFS (HR 0,49; 95 % KI 0,37–0,65) og OS (HR 0,60; 95 % KI 0,48–0,75) (7) [1a].

Højdosis melphalan med autolog stamcellestøtte (HDT/ASCT) er fortsat standardbehandling til yngre patienter med myelomatose, der har modtaget trestofs- eller firstofs-baseret induktionsbehandling.

Ved induktion med et firstofs-regime kan man overveje at undlade HDT hos patienter med standardrisikosygdom, som opnår MRD-negativitet efter fire serier induktionsbehandling (A). Dette kræver dog, at der er mulighed for at måle MRD, hvilket endnu ikke er standard. Yderligere 4–6 serier med induktionsregimet efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling repræsenterer et ligeværdigt alternativ til HDT (A).

IFM 2009-studiet randomiserede patienter til induktionsbehandling med RVD (lenalidomid, bortezomib og dexamethason) alene eller RVD efterfulgt af højdosis melphalan og ASCT samt lenalidomid vedligeholdelse i ét år. Studiet viste længere progressionsfri overlevelse (PFS) i HDT-armen (47,2 måneder) end i RVD-armen (35 måneder) med en hazard ratio (HR) på 0,70 (95% CI: 0,59–0,83). Den samlede overlevelse (OS) efter fire år var dog ikke signifikant forskellig mellem grupperne (81% vs. 82%) (8) [1b].

DETERMINATION-studiet bekræftede resultaterne fra IFM 2009. Studiet viste en signifikant fordel i median PFS på 21,3 måneder og en 35% lavere risiko for sygdomsprogression eller død med RVD plus HDT sammenlignet med RVD alene. Kun 28% af patienterne i RVD-armen modtog HDT ved tilbagefald. Trods dette blev der efter seks års opfølgning ikke observeret nogen forskel i samlet overlevelse mellem de to behandlingsarme (9)[1b].

Selv om der ikke var forskel i konventionel responsvurdering, resulterede RVD plus HDT i et større antal dybe responser (MRD-negative). Dette tyder på, at HDT kan medføre yderligere cytoreduktion sammenlignet med RVD alene (9). Det blev dog ikke observeret nogen forskel i PFS blandt patienter, der var MRD-negative, uanset behandlingsarm. Dette indikerer, at HDT kan være unødvendig, når MRD-negativitet er opnået.

FORTE-studiet (10) sammenlignede forskellige carfilzomibbaserede strategier (KRd) med eller uden højdosis melphalan og ASCT. HDT var forbundet med forbedret PFS i den samlede population, men ved stratificering efter MRD-status sås ingen forskel i PFS blandt MRD-negative patienter efter induktionsbehandling. PFS-kurverne for MRD-negative patienter overlappede fuldstændigt mellem ASCT- og non-ASCT-armene (10) [1b]. Dette understøtter, at opnåelsen af MRD-negativitet – snarere end transplantationen i sig selv – er afgørende for langtidssygdomskontrol.

Disse observationer blev for nylig bekræftet i MIDAS fase 3-studiet, som undersøgte en MRD-adapteret konsolideringsstrategi efter firstofs induktionsbehandling med Isa-KRd. MRD-negative patienter (10^{-5} sensitivitet) efter induktion blev randomiseret til enten HDT eller seks yderligere serier Isa-KRd. Blandt de 485 MRD-negative patienter var MRD-negativitet før opstart af vedligeholdelse (10^{-6} sensitivitet) sammenlignelig mellem HDT-gruppen (86%) og Isa-KRd-gruppen (84%) (11) [1b].

Toksicitet og livskvalitet
Da HDT er forbundet med betydelig toksicitet og øget risiko for bivirkninger, er en individualiseret tilgang vigtig, især i en heterogen patientgruppe som myelomatose. I både IFM- og DETERMINATION-studierne var RVD plus HDT forbundet med en højere forekomst af bivirkninger end RVD alene samt et forbigående, men klinisk signifikant fald i livskvalitet (8, 9). Desuden var den femårige kumulative incidens af sekundære hæmatologiske maligniteter (AML/MDS) omtrent dobbelt så høj i HDT-armene, hvilket stemmer overens med den kendte mutagene effekt af højdosis melphalan på stamceller (9, 12) [1b].

Tilpasning af behandling baseret på MRD-status og sygdomsrisiko bør overvejes som et muligt alternativ til rutinemæssig anvendelse af HDT hos alle yngre patienter. Flere studier har vist, at MRD-negativitet ved 10^{-5} sensitivitet før HDT er en stærk prognostisk markør, og at moderne firstofs-regimer ofte kan opnå denne dybde af respons uden behov for HDT. Dermed bør beslutningen om HDT træffes ud fra en afbalanceret vurdering af MRD-status, risikoprofil og patientens individuelle præferencer.

Det er for nuværende ikke standard at måle MRD efter induktion.

Vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid indtil sygdomsprogression er fortsat standardbehandling for alle TE NDMM-patienter (A)

- Behandlingen er anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af forholdet mellem omkostninger og behandlingens effekt og sikkerhed (https://filer.medicinraadet.dk/media/vileiu2n/medicinradets-laegemiddelrek-og-behandlingsvejl-vedr-laegemidler-til-knoglemarvskraeft-vers-1-15.pdf)

Daratumumab vedligeholdelsesbehandling i 2 år kan tilbydes til patienter, der ikke tåler lenalidomid (B)

- Behandlingen er ikke anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af omkostninger i forhold til behandlingens effekt og sikkerhed Medicinrådets anbefaling vedr. daratumumab i komb. med BorLenDex til nydiagnosticeret knoglemarvskræft-vers. 1.0)

Dual vedligeholdelsesbehandling (Lenalidomid + Daratumumab) i 2 år kan overvejes hos patienter, der er MRD-positive efter HDT/konsolidering (B)

- Behandlingen er ikke anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af omkostninger i forhold til behandlingens effekt og sikkerhed Medicinrådets anbefaling vedr. daratumumab i komb. med BorLenDex til nydiagnosticeret knoglemarvskræft-vers. 1.0)

Dual vedligeholdelsesbehandling indtil progression (Lenalidomid + Daratumumab) kan tilbydes til alle patienter, der opfylder kriterierne for højrisikosygdom i henhold til de nyeste IMS/IMWG-kriterier 2025 (B)

- Behandlingen er ikke anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af omkostninger i forhold til behandlingens effekt og sikkerhed Medicinrådets anbefaling vedr. daratumumab i komb. med BorLenDex til nydiagnosticeret knoglemarvskræft-vers. 1.0)

Fase 3-studiet **AURIGA** viste tillæg af daratumumab til lenalidomid (D-R) som vedligeholdsbehandling efter autolog stamcelletransplantation (ASCT) hos transplantationskandidater med nydiagnosticeret myelomatose (NDMM), der havde opnået mindst VGPR men fortsat var MRD-positive og anti-CD38–

naive, en signifikant højere MRD-negativ konverteringsrate sammenlignet med lenalidomid (R) alene. D-R-vedligehold viste en tendens til forbedret PFS uden uventede bivirkninger (13) [1b].

I **CASSIOPEIA**-studiet fik patienterne bortezomib, thalidomid og dexamethason (VTd) med eller uden daratumumab som induktions- og konsolideringsbehandling. Patienter med respons ≥PR blev derefter randomiseret til enten daratumumab monoterapi hver 8. uge som vedligeholdelse eller observation uden lenalidomid. Ved denne randomisering var 68 % af patienterne fra D-VTd-armen MRD-negative. Efter en median opfølgning på 70,6 måneder reducerede daratumumab-vedligehold risikoen for progression eller død med 51 % sammenlignet med observation, og den længste PFS blev observeret hos patienter, der modtog D-VTd efterfulgt af daratumumab-vedligehold (HR 0,76; 95 % CI 0,58–1,00; P=0,048). Effekten blev tydeligere ved længere opfølgning. Selv MRD-negative patienter efter induktionsbehandling med D-VTd havde længere PFS ved daratumumab-vedligehold sammenlignet med observation (HR 0,73; 95 % CI 0,45–1,17; P=0,19) (14) [1b].

Et centralt spørgsmål er, om fordelen ved daratumumab-vedligehold hos MRD-negative patienter i CASSIOPEIA også gælder for patienter, der modtager standard lenalidomid-vedligehold, som i AURIGA. AURIGA studiet inkluderede kun MRD-positive patienter og viste, at PFS-gevinsten primært sås hos dem, der opnåede MRD-konvertering uanset behandlingsarm (13), hvilket tyder på, at tillæg af daratumumab næppe giver yderligere fordel hos allerede MRD-negative patienter.

En post hoc-analyse fra **PERSEUS**-studiet viste, at D-R-vedligehold gav højere MRD-negativ konverteringsrate hos patienter, der havde modtaget D-VRd-induktion/konsolidering (60,2 % ved 10^{-5} og 56,7 % ved 10^{-6}) sammenlignet med VRd/R-vedligehold (40,5 % og 25,2 %) (15) [1b]. Manglen på ny randomisering gør det dog vanskeligt at isolere effekten af vedligeholdsbehandlingen fra tidligere daratumumab-eksponering.

Sammenfattende viser de tilgængelige data, at daratumumab-vedligehold kan give dybere respons og længere PFS, især hos MRD-positive patienter efter ASCT, mens nytten hos MRD-negative patienter, der modtager SOC lenalidomid-vedligehold, fortsat er uklar.

Igangværende studier som **DRAMMATIC (SWOG S1803)** (16) og **GMMG-HD7** (5) forventes at give mere endelige svar på effekten af D-R sammenlignet med R alene som vedligehold efter daratumumab-baseret induktion, samt om behandlingen kan stoppes efter opnået vedvarende MRD-negativitet

Carfilzomib-baseret firstofs-regime eller velcade-baseret femstofs-regime anbefales som induktion til patienter med højrisiko sygdom.

De behandlingsanbefalinger, der præsenteres her, gælder specifikt for patienter, der kan klassificeres som højrisiko (HR) i henhold til de nyeste IMS/IMWG-kriterier (2025).

Denne klassifikation afspejler i høj grad den tidligere ultrahøjrisiko (UHRMM)-gruppe, dvs. patienter med ≥2 højrisiko-cytogenetiske abnormiteter (HRCAs), som nu anses for den mest aggressive undergruppe inden for det udvidede HRMM-spektrum.

Ifølge de opdaterede kriterier betragtes patienter med én isoleret HRCA – med undtagelse af del(17p) med klonal fraktion ≥20 % og biallelisk 1p deletion – ikke længere som egentlige højrisikopatienter, da prognosen i denne gruppe i stigende grad svarer til standardrisiko ved moderne behandlingsstrategier.

Pt. med høj B2M og normal nyrefunktion, patienter med over 2 % cirkulerende PC og pt med ”true” ekstramedullær (ikke paraosseous) MM burde inkluderes i HR gruppe.

Induktionsbehandling HR NDMM

4 serier med carfilzomib-baseret firstofs-regime eller velcade-baseret femstofs-regime:

- **Isa - KRd**: Isatuximab + Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason
- **D-KRd**: Daratumumab + Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason
- **D-VCRd**: Daratumumab + Bortezomib + lavdosis Cyclofosfamid + Lenalidomid + Dexamethason

HDT + ASCT:

Enkelt HDT+ ASCT forbliver standardbehandlingen for patienter med HR NDMM. Tandem HDT + ASCT kan overvejes for HR NDMM, der har haft gavn af den første HDT, men ikke opnåede komplet remission (CR) efter første ASCT.

Konsolidering:

Forlænget konsolidering med samme regime som induktion kan overvejes (4–12 serier).

Vedligehold:

Dobbelt vedligehold (Daratumumab/Isatuximab + Lenalidomid) efter ASCT

Prognosen for patienter med nydiagnosticeret myelomatose (NDMM) er forbedret betydeligt i løbet af de sidste 20 år, hvor mere end halvdelen af de yngre patienter nu overlever i over 10 år (17) [2b]. Imidlertid har nye behandlinger uforholdsmæssigt gavnet patienter med standardrisiko, mens en underforsynet højrisikogruppe fortsat oplever tidlig sygdomsprogression og død (18) [1a]. Disse patienter har ofte kortere samlet overlevelse (OS), lavere behandlingsrespons og hurtigere udvikling af behandlingsresistens ved recidiv (19) [2b]. Derfor er der et presserende behov for tidlig identifikation af højrisikopatienter og for skræddersyede førstelinjetiltag, der kan inducere og vedligeholde langvarig sygdomskontrol.

IMWG-konsensus 2025

Der har historisk været betydelig heterogenitet i behandlingsrespons og overlevelse blandt patienter med HRMM defineret ud fra enkeltstående translokationer eller kopitanlaberrationer såsom *t*(4;14), *t*(14;16), del(17p) eller gain(1q). Selvom disse markører længe har været betragtet som uafhængige højrisikofaktorer, har nyere store genomiske datasæt – herunder CoMMpass og meta-analysen fra Kaiser et al. (2025) – vist, at den prognostiske betydning afhænger af kombinationen og antallet af samtidige abnormiteter snarere end af hver enkelt markør isoleret (20) [2a].

Meta-analysen fra Kaiser et al. (2025), som omfattede 24 studier og 13.926 patienter, viste, at forekomst af **≥** 2 højrisiko-cytogenetiske abnormiteter (HRCAs) medførte markant dårligere prognose (PFS-HR 2,28; OS-HR 2,94) sammenlignet med patienter uden eller med én HRCA. Effekten var konsistent på tværs af både nydiagnosticeret og relaps/refraktær myelomatose, og andelen af patienter med ≥ 2 HRCAs udgjorde ca. 13–14 % (20). Disse observationer har haft væsentlig indflydelse på IMWG's 2025-konsensus, som nu anbefaler en integreret risikostratificering baseret på genetiske co-hits, klonal byrde og funktionelle biomarkører. Et centralt fokus i de opdaterede retningslinjer er co-forekomst af **≥** 2 HRCAs, hvilket definerer en patientgruppe med højrisiko HRMM, præget af hurtig sygdomsprogression, behandlingsresistens og kort overlevelse (21) [1a].

IMWG fremhæver desuden, at del(17p) med en klonal fraktion ≥ 20 % og biallelisk 1p deletion er de eneste individuelle HRCA, der alene kan definere HRMM. Derudover anerkendes *TP53*-mutationer (mono- eller bialleliske) og forhøjet β_2-mikroglobulin (B2M) som yderligere ugunstige faktorer, der forstærker den biologiske risiko – især i kombination med klassiske cytogenetiske markører. Den opdaterede IMWG-model integrerer således genetiske co-hits, klonal byrde og funktionelle mutationer og danner grundlag for en mere præcis identifikation af patienter med ultrahøjrisiko-biologi, som bør tilbydes intensiv og vedvarende kombinationsbehandling.

Plasmacellers uafhængighed af knoglemarvsmikromiljøet udgør et væsentligt evolutionært skridt i sygdomsbiologien og definerer derfor sygdomsenhederne plasmacelle leukæmi (PCL) og ekstramedullær disease (EMD). Den reviderede IMWG-definition af PCL kræver ≥5% cirkulerende plasmaceller (CTCs). Med følsomme flowcytometriske analyser er dette blevet tydeligt, idet risikoen spænder fra lav risiko uden påviselige CTCs til høj risiko med mange CTCs (22) [1a]. Tilstedeværelsen af 2%-5% CTCs efterligner udfaldene ved primær PCL (pPCL), uafhængigt af HRCAs, laktatdehydrogenase (LDH) og ISS-stadie (23) [2b]. Ligeledes blev der i FORTE-studiet identificeret ≥0,07% CTCs som en optimal grænseværdi, der forudsiger kortere progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS) (24) [2b]. Extraossøs EMD opstår i viscerale organer og bløddelsvæv via hæmatogen spredning af MM; det ses hos 2%-4,5% af patienter med nydiagnosticeret MM og er associeret med HRCAs, behandlingsresistens og en dårligere prognose på alle tidspunkter i sygdomsforløbet. (25-27) [2b] I en Mayo Clinic-serie var den mediane PFS 1 år og OS 3,6 år for de novo EMD (28) [2b].

Behandling af højrisiko og ultrahøjrisiko myelomatose (HRMM og UHRMM)

Den heterogene definition af HR på tværs af kliniske studier, det begrænsede antal HR-designede forsøg samt små HR-subgrupper i all-comer-studier gør det vanskeligt at udlede anbefalinger med høj evidensstyrke. Ikke desto mindre har flere studier vist, at opnåelse og vedvarende opretholdelse af MRD-negativitet er afgørende for langvarig sygdomskontrol hos HR-patienter (29, 30) [2a]. MRD-status betragtes nu som den vigtigste faktor, der kan modvirke den ugunstige prognose relateret til baseline-risikofaktorer.

Data fra GRIFFIN- og PERSEUS-studierne viste forbedret PFS ved anvendelse af daratumumab i kombination med VRd både som induktion/konsolidering og som vedligeholdelse med lenalidomid(2, 4) [1b]. Dog kunne denne tilgang ikke fuldstændigt eliminere den negative effekt af højrisikokarakteristika på PFS (31) [1b]. I MASTER-studiet opnåede HR-patienter behandlet med Dara-KRd samme MRD-negativitetsrater som standardrisikopatienter; dog oplevede patienter med ≥ 2 HRCAs hyppigere MRD-genkomst og sygdomsprogression efter behandlingsstop (32) [1b]. FORTE-studiet viste, at kontinuerlig kombinationsbehandling med KR reducerede risikoen for MRD-genkomst sammenlignet med lenalidomid alene, mens seponering af carfilzomib efter to års vedligeholdelse medførte tab af denne fordel (33) [1b] (10). Derfor er der i HRMM et stærkt rationale for langvarige kombinationsstrategier for at fastholde sygdomskontrol og forhindre fremkomst af resistente kloner (34) [2a].

Kliniske studier målrettet højrisiko TE NDMM

Tre nyere studier har specifikt adresseret højrisiko transplantationsegnede (HR TE) NDMM-patienter. Definitionerne af HR varierer, men fælles er anvendelsen af anti-CD38 monoklonale antistoffer i kombination med IMiDs og proteasomhæmmere som induktion før ASCT samt langvarig konsolidering og vedligeholdelse efterfølgende.

OPTIMUM (MUKnine, fase II)

HR-definition: Patienter med ≥ 2 højrisiko cytogenetiske abnormaliteter (HRCAs) — del(17p), t(4;14), t(14;16), t(14;20) og/eller amp(1q) — eller primær plasmacelleleukæmi (PCL); en definition, der ligger tættest på IMWG's anbefalinger for ultra-højrisiko NDMM.

Behandlingen bestod af Dara-CRVd som induktion, efterfulgt af ASCT, op til 18 cyklusser konsolidering (6 × Dara-VRd → 12 × Dara-VR) og Dara-R-vedligeholdelse. Regimet var gennemførligt med lav toksicitet og designet til at maksimere responsdybde.

Effekten blev sammenlignet med en digital komparatorarm fra Myeloma XI (35), hvor man havde selekteret tilsvarende patienter med ≥2 HRCAs, som modtog CRVD → ASCT → lenalidomid-vedligeholdelse (uden anti-CD38 og uden konsolidering). Den bayesianske analyse viste en 18-måneders PFS på 81,7 % for OPTIMUM mod 65,9 % i komparatorarmen, med 99,5 % sandsynlighed for superioritet, hvilket dokumenterer en markant forbedring i sygdomskontrol hos denne ultrahøjrisikopopulation (36) [1c].

GMMG-CONCEPT (fase II)

Et prospektivt studie designet udelukkende for patienter med cytogenetisk højrisiko NDMM.Transplantationsegnede patienter modtog Dara-KRd som induktion (6 cyklusser), efterfulgt af ASCT, 6 cyklusser konsolidering og derefter vedligeholdelse med Dara-R.
Studiet viste høj MRD-negativitetsrate (>60 %) og 2-års PFS omkring 80 %, hvilket demonstrerer, at intensiv firstofs-behandling kan give dybe og vedvarende responser selv i HR-subgrupper (37) [2b].

IFM 2018-04 (fase II)

Et multicenter fase II-studie fra IFM for transplantationsegnede patienter med genetisk højrisiko NDMM (≥ 2 HRCAs: **del(17p)**, **t(4;14)** eller **t(14;16)**). Patienterne modtog **fire cyklusser KRd Dara-** som induktion, **tandem ASCT**, **fire cyklusser konsolidering** og **Dara-R-vedligeholdelse** indtil progression. Interimanalyser (ASH 2023) viste **CR ≥ 81 %**, **MRD < 10^{-5} hos 78 %**, **1-års PFS 95 %** og **OS 98 %**. Behandlingen var gennemførlig med lav toksicitet og gav **dybe, langvarige responser** hos patienter med højrisiko myelomatose (38) [2b].

Tandem transplantation kan overvejes til højrisiko patienter, der har haft gavn af den første HDT, men ikke opnåede komplet remission (CR) efter første ASCT (B)

Evidensgrundlag for HDT og tandem HDT hos HR NDMM:

Subgruppeanalyser fra DETERMINATION-studiet viste, at PFS-fordelen ved tidlig transplantation efter VRD-induktion (bortezomib, lenalidomid, dexamethason) var særligt udtalt hos højrisikopatienter – median PFS 55,5 måneder vs. 17,1 måneder (hazard ratio [HR], 1,99; 95% CI, 1,21–3,26) – sammenlignet med standardrisikopatienter (median PFS 82,3 vs. 53,2 måneder, HR 1,38; 95% CI, 1,07–1,79) (9).

Cytogenetisk højrisikostatus påvirker fordelen ved tandem ASCT. I BMT CTN 0702 StaMINA-studiet forbedrede tandem ASCT 6-års EFS hos højrisikopatienter, men viste ingen forskel i OS eller EFS i den samlede population(39) [1b]. EMN02/HO95-studiet rapporterede forbedret OS og EFS med tandem ASCT generelt, med større fordel hos højrisiko- end standardrisikopatienter (40) [1b]. Begge studier blev gennemført før moderne induktionsbehandlinger, herunder anti-CD38-antistoffer, som nu kan opnå dybe og varige remissioner selv uden ASCT.

Derfor skal disse fund vurderes i konteksten af moderne firstofs-regimer, som giver høje MRD-negativitetsrater hos de fleste patienter (4, 5, 11). Fordelen ved ASCT har traditionelt været tilskrevet yderligere cytoreduktion efter induktionsbehandling (41) [1b]. Klinisk har flere studier bekræftet, at fordelen ved tandem ASCT er begrænset til patienter, der ikke opnår komplet remission (CR) efter den første transplantation (42) [1b]. Denne observation blev nyligt understøttet af en stor retrospektiv analyse af Grieb et al., der evaluerede data fra 12.763 patienter indskrevet i det tyske register for hæmatopoietisk stamcelletransplantation og celleterapi (DRST) (43) [2a]. Studiet bekræftede, at tandem ASCT ikke giver yderligere fordel for patienter, der allerede opnåede CR efter første ASCT.

Nylige studier, herunder MIDAS-studiet, tyder på, at tandem autolog stamcelletransplantation (ASCT) giver begrænset ekstra fordel hos funktionelt højrisikopatienter, der forbliver MRD-positive efter moderne firstofs-induktion. I MIDAS studiet var ca. 37 % af patienterne MRD-positive efter 6 serie Isa-KRD induktion. Disse MRD-positive patienter blev herefter randomiseret til enten enkelt eller tandem ASCT efterfulgt af konsolideringsbehandling, og resultaterne viste, at tandem ASCT ikke signifikant forbedrede MRD-negativitetsraterne sammenlignet med enkelt ASCT (11). Dog kræves længere opfølgning for at afgøre, om der opstår forskelle i PFS mellem behandlingsarmene.

Rehabilitering

10. Alle patienter bør tilbydes rehabilitering efter højdosisbehandling med stamcellestøtte (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Et tværsnitsstudie har vist reducerede værdier af en række fysiske parametre f.eks. muskelstyrke hos myelomatose patienter, der havde gennemgået højdosisbehandling med stamcellestøtte (43) [3b]. Et retrospektivt studie har vist generel høj kompliance og forbedring af fatigue i forbindelse med fysisk træning ved myelomatose (44) [2a]. Patientserier har vist forbedret muskelstyrke og aftagende fatigue hos myelomatose patienter generelt i forbindelse med træning (45) [4]. Et randomiseret studie af intensiv optræning versus "standard care" hos patienter efter HDT fandt dog ingen forskel, hvad angik en række parametre (46) [1b].

Patientværdier og –præferencer

Mange patienter vil opleve svækkelse og trætbarhed efter HDT, hvor rehabilitering kan afhjælpe disse symptomer og på sigt øge muligheder for tilbagevenden til arbejdsmarkedet. De fleste patienter vil derfor acceptere et tilbud om rehabilitering.

Rationale

Der foreligger sparsom evidens for rehabilitering, men det er arbejdsgruppes vurdering, at de fleste patienter vil have gavn af genoptræning. Målet er at forbedre patientens almentilstand, afhjælpe symptomer og øge mulighederne for tilbagevenden til arbejdsmarkedet.

Praktiske overvejelser

Mange patienter vil have glæde af genoptræning.

5. Referencer

1. Moreau P, Hulin C, Perrot A, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and followed by daratumumab maintenance or observation in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up of the CASSIOPEIA randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2024;25(8):1003-14.
2. Voorhees PM, Sborov DW, Laubach J, Kaufman JL, Reeves B, Rodriguez C, et al. Addition of daratumumab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplantation-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (GRIFFIN): final analysis of an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2023;10(10):e825-e37.
3. Sonneveld P ea, editor. EMN Congress; 2025; Athens.
4. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Quach H, Ho PJ, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2024;390(4):301-13.
5. Mai EK, Bertsch U, Pozek E, Fenk R, Besemer B, Hanoun C, et al. Isatuximab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Induction Therapy for Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Final Part 1 Analysis of the GMMG-HD7 Trial. Journal of Clinical Oncology. 2025;43(11):1279-88.
6. Ebraheem MS, Chakraborty R, Rochwerg B, Visram A, Mohyuddin GR, Venner CP, et al. Quadruplet regimens for patients with newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. Blood Adv. 2024;8(23):5993-6002.
7. Souto Filho JTD, Cantadori LO, Crusoe EQ, Hungria V, Maiolino A. Daratumumab-based quadruplet versus triplet induction regimens in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. Blood Cancer J. 2025;15(1):37.
8. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. New England Journal of Medicine. 2017;376(14):1311-20.
9. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, Hassoun H, Lonial S, Raje NS, et al. Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. New England Journal of Medicine. 2022;387(2):132-47.
10. Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini D, Bertamini L, Belotti A, Galli M, et al. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2021;22(12):1705-20.
11. Perrot A, Lambert J, Hulin C, Pieragostini A, Karlin L, Arnulf B, et al. Measurable Residual Disease–Guided Therapy in Newly Diagnosed Myeloma. New England Journal of Medicine. 2025;393(5):425-37.
12. Samur MK, Roncador M, Aktas Samur A, Fulciniti M, Bazarbachi AH, Szalat R, et al. High-dose melphalan treatment significantly increases mutational burden at relapse in multiple myeloma. Blood. 2023;141(14):1724-36.
13. Badros A, Foster L, Anderson LD, Jr, Chaulagain CP, Pettijohn E, Cowan AJ, et al. Daratumumab with lenalidomide as maintenance after transplant in newly diagnosed multiple myeloma: the AURIGA study. Blood. 2025;145(3):300-10.
14. Corre J, Vincent L, Moreau P, Hebraud B, Hulin C, Béné MC, et al. Daratumumab-bortezomib-thalidomide-dexamethasone for newly diagnosed myeloma: CASSIOPEIA minimal residual disease results. Blood. 2025;146(6):679-92.
15. Sonneveld P ea. Daratumumab plus bortezomib/lenalidomide/dexamethasone in transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: analysis of minimal residual disease in the Perseus trial. S201,. EHA congress; Madrid2024.
16. Krishnan A, Hoering A, Hari P, Sexton R, Orlowski RZ. Phase III Study of Daratumumab/rhuph20 (nsc- 810307) + Lenalidomide or Lenalidomide As Post-Autologous Stem Cell Transplant Maintenance Therapyin Patients with Multiple Myeloma (mm) Using

Minimal Residual Disease Todirect Therapy Duration (DRAMMATIC study): SWOG s1803. Blood. 2020;136(Supplement 1):21-2.
17. Cote J, Leblanc R, Chu MP, McCurdy A, Masih-Khan E, Kardjadj M, et al. Real-World Results of Autologous Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed Patients with Multiple Myeloma: A Multi-Institutional Report from the Canadian Myeloma Research Group (CMRG) Database. Blood. 2022;140(Supplement 1):289-91.
18. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. Blood. 2016;127(24):2955-62.
19. Avet-Loiseau H. Ultra high-risk myeloma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010;2010:489-93.
20. Kaiser MF, Sonneveld P, Cairns DA, Raab MS, Izquierdo JS-M, Zhang R, et al. Co-Occurrence of Cytogenetic Abnormalities and High-Risk Disease in Newly Diagnosed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Journal of Clinical Oncology. 2025;43(24):2679-91.
21. 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. Journal of Clinical Oncology. 2025;43(24):2739-51.
22. Fernández de Larrea C, Kyle R, Rosiñol L, Paiva B, Engelhardt M, Usmani S, et al. Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage. Blood Cancer J. 2021;11(12):192.
23. Jelinek T, Bezdekova R, Zihala D, Sevcikova T, Anilkumar Sithara A, Pospisilova L, et al. More Than 2% of Circulating Tumor Plasma Cells Defines Plasma Cell Leukemia-Like Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2023;41(7):1383-92.
24. Bertamini L, Oliva S, Rota-Scalabrini D, Paris L, Morè S, Corradini P, et al. High Levels of Circulating Tumor Plasma Cells as a Key Hallmark of Aggressive Disease in Transplant-Eligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2022;40(27):3120-31.
25. Weinstock M, Aljawai Y, Morgan EA, Laubach J, Gannon M, Roccaro AM, et al. Incidence and clinical features of extramedullary multiple myeloma in patients who underwent stem cell transplantation. Br J Haematol. 2015;169(6):851-8.
26. Bhutani M, Foureau DM, Atrash S, Voorhees PM, Usmani SZ. Extramedullary multiple myeloma. Leukemia. 2020;34(1):1-20.
27. Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A, Szymonifka J, Nair B, Hoering A, et al. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. Haematologica. 2012;97(11):1761-7.
28. Zanwar S, Ho M, Lin Y, Kapoor P, Binder M, Buadi FK, et al. Natural history, predictors of development of extramedullary disease, and treatment outcomes for patients with extramedullary multiple myeloma. Am J Hematol. 2023;98(10):1540-9.
29. Landgren O, Devlin S, Boulad M, Mailankody S. Role of MRD status in relation to clinical outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients: a meta-analysis. Bone Marrow Transplant. 2016;51(12):1565-8.
30. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, Owen RG, Child JA, Thakurta A, et al. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis. JAMA Oncol. 2017;3(1):28-35.
31. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Rodriguez-Otero P, Quach H, Ho PJ, Beksac M, et al. MM-329 Daratumumab + Bortezomib/Lenalidomide/Dexamethasone (D-VRd) in Transplant-Eligible (TE) Patients With Newly Diagnosed Myeloma (NDMM): Analysis of the Phase 3 PERSEUS Study Based on High-Risk Cytogenetic Abnormalities (HRCAs). Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2024;24:S547-S8.
32. Costa LJ, Chhabra S, Medvedova E, Dholaria BR, Schmidt TM, Godby KN, et al. Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone With Minimal Residual Disease Response-Adapted Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(25):2901-12.
33. D'Agostino M, Bertuglia G, Rota-Scalabrini D, Belotti A, Morè S, Corradini P, et al. Predictors of unsustained measurable residual disease negativity in patients with multiple myeloma. Blood. 2024;143(7):592-6.

34. Rees MJ, D'Agostino M, Leypoldt LB, Kumar S, Weisel KC, Gay F. Navigating High-Risk and Ultrahigh-Risk Multiple Myeloma: Challenges and Emerging Strategies. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2024;44(3):e433520.
35. Pawlyn C, Davies FE, Kaiser MF, de Tute RM, McIntyre H, Richards J, et al. Final Analysis of the Randomised UK MRA Myeloma XI+ Trial Examining Krdc (carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone and cyclophosphamide) As Induction Therapy for Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. Blood. 2024;144(Supplement 1):771-.
36. Kaiser MF, Hall A, Walker K, Sherborne A, Tute RMD, Newnham N, et al. Daratumumab, Cyclophosphamide, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone as Induction and Extended Consolidation Improves Outcome in Ultra-High-Risk Multiple Myeloma. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(23):3945-55.
37. Leypoldt LB, Tichy D, Besemer B, Hänel M, Raab MS, Mann C, et al. Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Journal of Clinical Oncology. 2024;42(1):26-37.
38. Touzeau C, Perrot A, Hulin C, Manier S, Macro M, Chretien ML, et al. Daratumumab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone with tandem transplant for high-risk newly diagnosed myeloma. Blood. 2024;143(20):2029-36.
39. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, Hari P, Bashey A, Devine S, et al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. J Clin Oncol. 2019;37(7):589-97.
40. Cavo M, Gay F, Beksac M, Pantani L, Petrucci MT, Dimopoulos MA, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib–melphalan–prednisone, with or without bortezomib–lenalidomide–dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. The Lancet Haematology. 2020;7(6):e456-e68.
41. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2003;349(26):2495-502.
42. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. J Clin Oncol. 2007;25(17):2434-41.
43. Grieb N, Oeser A, Ferle M, Hanke F, Flossdorf S, Sauer S, et al. Single versus tandem autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. Bone Marrow Transplantation. 2025;60(3):335-45.

6. Metode

Retningslinjen er udarbejdet på baggrund af den tidligere retningslinje "Primær behandling af patienter, der er kandidater til højdosis kemoterapi. Version 1.5. Retningslinje 2023. Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG)".

Litteratursøgning

Retningslinjen bygger på referencer, der er fundet i forbindelse med udarbejdelse af tidligere versioner af retningslinjen og en litteraturgennemgang, der er beskrevet nedenfor. I forbindelse med forrige opdatering af retningslinjen er der foretaget en litteratursøgning i Pubmed baseret på søgestrenge beskrevet i bilag 2

Litteraturgennemgang

Førsteforfatteren har foretaget litteratursøgningen i Pubmed og har udvalgt de inkluderede studier. Der er lagt vægt på fase 3 studier, hvor alle indgår i anbefalingerne. Der er desuden inddraget retrospektive kohortestudier, hvis det er vurderet, at de har stor kliniske værdi eller giver ny viden om risikofaktorer eller subgrupper af patienter. Den valgte litteratur er godkendt af resten af DMSG retningslinjegruppen.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser

Tillæg af daratumumab vil medføre en betydelig merudgift. Se bilag 3

Formulering af anbefalinger

Retningslinjen er udarbejdet på baggrund af den tidligere retningslinje Primærbehandling af myelomatose patienter, der er kandidater til højdosis kemoterapi 2023 fra DMSG. Retningslinjen er skrevet af arbejdsgruppens førsteforfatter, som har modtaget feedback fra DMSG retningslinjegruppen, der består af repræsentanter fra landets hæmatologiske afdelinger. Anbefalingerne bygger overvejende på fund af effekter og risikoen for skadevirkninger, præsenteret i evidensgrundlaget for den enkelte anbefaling. For anbefalinger der ikke var muligt at begrunde med litteratur f.eks. rehabilitering, har forfatterne dannet en ekspertkonsensus baseret på klinisk erfaring.

Afvikling af unødvendige behandlinger og procedurer

Ikke relevant

Interessentinvolvering

Der har ikke været kontakt til andre DMCG’ere eller patientgrupper.

Høring

Retningslinjen er kommenteret og reviewet af DMSGs bestyrelse og forfattergruppen.

Godkendelse

Faglig godkendelse

Fagligt godkendt af DMSG's bestyrelse.

Administrativ godkendelse

Retningslinjen er administrativ godkendt af Retningslinjefunktionen i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut d. 7. april 2026.

Behov for yderligere forskning

Det må løbende vurderes om højdosis kemoterapi med stamcellestøtte kan erstattes af nogle af de nyere behandlinger.

Forfattere og habilitet

- Jakub Krejcik (første forfatter), speciallæge, PhD, Hæmatologisk afdeling, Odense Universitetshospital (ingen interessekonflikter)
- Katrine Fladeland Iversen, læge, PhD, Hæmatologisk afdeling, Odense Universitetshospital. Har modtaget forskningsstøtte (forsøgsprotokol) fra Genmab A/S.

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/tilknytning-og-oekonomisk-stoette,-for-fag-og-sundhedspersoner/offentliggjort-liste/liste-over-personer-der-modtager-oekonomisk-stoette-eller-har-tilknytning-til-virksomheder/

Plan for opdatering

Opdateres hvert 3 år ved skrivegruppe og tovholder fastlagt i DMSG regi, og før ved relevante studier.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 1.0 af SundK retningslinjeskabelonen.

7. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra den nationale Myelomatose Database i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

8. Bilag

Bilag 1. Ændringslog fra tidligere versioner

Tabel 2 - Nyt siden version 1.4

Kapitel	Afsnit	Beskrivelse af ændring
2. Anbefalinger		Betegnelsen ”dobbelt-HDT” er ændret til ”tandem-HDT”, og der er en generel ændring i anbefalingen omkring tandem-HDT (anbefaling 5).

Bilag 2. Søgestrategi

Der er søgt i Pubmed på følgende søgestrenge:

Generelt om HDT:
"Clinical Study" [Publication Type] and ("Transplantation, Autologous"[Mesh]) AND "Multiple Myeloma"[Mesh]

Induktionsbehandling:
"neoadjuvant therapy"[MeSH Terms] OR ("induction"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "induction therapy"[All Fields]) AND ("multiple myeloma"[MeSH Terms]

Tandem-HDT:
"double autologous stem-cell transplantation"[All Fields] AND "multiple myeloma"[All Fields]

Konsolidering:
("Consolidation Chemotherapy"[Mesh]) AND "Multiple Myeloma"[Mesh]

Vedligeholdelse behandling:
(("Multiple Myeloma"[Mesh]) AND "Transplantation, Autologous"[Mesh]) AND "Maintenance Chemotherapy"[Mesh]

Bilag 3 – Sundhedsøkonomiske konsekvenser

DMCG'ens navn

Dansk Myelomatose Studiegruppe (DMSG)

Kontaktpersoner

Forfatter Jakub Krejcik, Jakub.Krejcik@rsyd.dk, 40337294

DMCG formand Ida Bruun Kristensen, Ida.Bruun.Kristensen@rsyd.dk, 24775611

Retningslinjetitel

Primær behandling af myelomatosepatienter, der er kandidater til højdosis kemoterapi

Anbefalingens nummer og ordlyd

7. Firstofs-induktionsbehandling med CD38-antistof i kombination med bortezomib, et immunmodulerende lægemiddel og dexamethason givet i fire serier før leukaferese og højdosisbehandling (HDT/ASCT). Afhængigt af behandlingsstrategien og patientens respons kan der herefter gives op til 2 konsolideringsserier med samme regime (A)

8. Dual vedligeholdelsesbehandling (lenalidomid + daratumumab) anbefales i særlige tilfælde herunder patienter med højrisiko sygdom (B)

9. Ved induktion med et firstofs-regime kan man overveje at undlade HDT hos patienter med standardrisikosygdom, som opnår MRD-negativitet efter fire serier induktionsbehandling. Dette kræver dog, at der er mulighed for at måle MRD, hvilket endnu ikke er standard. Yderligere 4–6 serier med induktionsregimet efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling repræsenterer et ligeværdigt alternativ til HDT (A)

Overvejelser vedr. anbefalingen og de tilhørende merudgifter

Hvad er gevinsten ved den nye anbefaling? (Effekt på helbred og livskvalitet, herunder for hvilke og hvor mange patienter)

Øger progression free survival og overall survival hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose, der er kandidater til højdosis kemoterapi. Progressionsfri overlevelse forventes at kunne øges med ca. 10 år, hvis daratumumab tillægges både induktion og vedligehold.

Ca. 100 patienter per år.

Erstatter anbefalingen eksisterende procedurer, tests, behandlinger eller lignende? (Hvis ja: hvilke og hvor mange)

Nej

Hvilke organisatoriske og økonomiske konsekvenser skønnes den nye anbefaling at have?

Det vil medføre en medudgift at tillægge daratumumab til induktionsbehandling og evt. konsolidering samt vedligeholdelsesbehandling.

Det vil ikke give organisatoriske konsekvenser, da daratumumab er en velkendt behandling, som i forvejen anvendes i vid udstrækning til patienter med myelomatose.

Medfører anbefalingen et behov for, (efter-)uddannelse af personale eller nyanskaffelser? (Hvis ja: anfør hvilke og skønnet omfang)

Nej

Er der faglig konsensus om anbefalingen på tværs af landet?

Ja. Retningslinien har været i høring og er godkendt af DMSG's bestyrelse, dvs.
hos myelomatoselæger på alle landets hæmatologiske afdelinger.

Øvrige bemærkninger og kommentarer

Tillæg af daratumumab til induktion og vedligehold har været drøftet på møde i Medicinrådet d. 19.11.25. På trods af forlænget progressionsfri overlevelse, blev det ikke anbefalet.

9. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet med afsæt i aftale om, at Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut skal understøtte udarbejdelsen af landsdækkende kliniske retningslinjer i en række faglige miljøer, som en del af en styrket indsats for kliniske retningslinjer i Danmark. Formålet med indsatsen er at sikre en evidensbaseret tilgang til behandling på tværs af sundhedsvæsenet, for derigennem at understøtte at patienter og borgere modtager behandling af høj og ensartet kvalitet. Retningslinjen er udformet af og til sundhedsprofessionelle miljøer og godkendt af relevante faglige selskaber. Den administrative godkendelse er foretaget af Retningslinjefunktionen under Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

Retningslinjen er tiltænkt klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter i konkrete kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer fungerer som faglig rådgivning, og er ikke i sig selv juridisk bindende. I den konkrete situation er det sundhedspersonalets faglige skøn, der afgør den bedste tilgang for den enkelte patient. Selv ved nøje overholdelse af anbefalingerne kan et succesfuldt behandlingsresultat ikke garanteres. I nogle tilfælde kan det være hensigtsmæssigt at vælge en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke, hvis den vurderes at passe bedre til patientens individuelle behov. Selvom de kliniske retningslinjer ikke er juridisk bindende, anvendes de f.eks. ved tilsyn samt klage- og erstatningssager til vurdering af 'omhu og samvittighedsfuldhed'. Det er derfor hensigtsmæssigt at dokumentere evt. afvigelser fra retningslinjeanbefalingerne i patientjournalen samt relevant begrundelse for behandlingsvalg jf. reglerne om journalføring. Læseren bør også være opmærksom på lovgivning, bekendtgørelser, myndighedsvejledninger o.l. på området, da de ikke altid indgår i retningslinjerne.

Retningslinjeskabelonen er udviklet i overensstemmelse med internationale kvalitetsstandarder som fastlagt af AGREE II, GRADE og RIGHT.

Denne retningslinje er udarbejdet med støtte fra Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, der finansieres af Danske Regioner.