Myelomatose

– Relapsbehandling

Version 3.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
8. december 2025 (DMSG)

Administrativ godkendelse
07. januar 2026 (Retningslinjefunktionen i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut)

REVISION
Planlagt: 1. december 2027

INDEKSERING
Myelomatose, relaps, behandling

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 3
1. Anbefalinger (Quick guide) 4
Behandling 4
2. Introduktion 6
3. Grundlag 7
Behandling 7
Relapsbehandling 9
Dara-Len-Dex (M) 10
Dara-Bor-Dex (M) 11
Car-Len-Dex (M) 12
Ixa-Len-Dex (M) 13
Elo-Len-Dex (M) 14
Car-dex (M) 15
Car-Cy-Dex 15
Isa-Car-dex (EMA, -M) 16
Dara-Car-dex (EMA) 17
Daratumumab monoterapi (M) 18
Pom-Bor-Dex (M) 18
Pom-Dex (M) 19
Pom-Cy-Dex 20
Isa-Pom-Dex (EMA, -M) 21
Dara-Pom-dex (EMA) 21
Elo-Pom-Dex (EMA, -M) 22
Ixazomib-Pomalidomid-Dexametason 23
Panobinostat (EMA) 23
Bendamustin 24
Selinexor-Dex (EMA) 25
Selinexor-baserede regimer (EMA) 26
Selinexor-Ixa-Dex (EMA) 26
Selinexor-Bortezomib-Dex (EMA, M) 27
Selinexor-Carfilzomib-Dex (EMA) 28
Venetoclax baserede regimer (-EMA) 28

Melflufen/Melphalan flufenamid (EMA) 29
Belantamab Mafodotin monoterapi (EMA) 30
Belantamab Mafodotin-Pom-Dex (EMA) 31
Belantamab Mafodotin-Bor-Dex (EMA) 32
Teclistamab (EMA, M) 32
Elranatamab (EMA, -M) 33
Talquetamab (EMA, -M) 33
Ciltacabtagene autoleucel (EMA, M) 35
CTD 36
VDT-PACE 36
4. Referencer 38
5. Metode 48
6. Monitorering 50
7. Bilag 51
8. Om denne kliniske retningslinje 64

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 2.2

Aktuelle retningslinje er en revision af version 2.2.

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	Cilta-cel er tilføjet i anden linje af anbefalingen: *1. Samlet konklusion og anbefaling for behandling ved 1. relaps* Selinexor-Bortezomib er tilføjet i anbefalingen: *1. Samlet konklusion og anbefaling for behandling ved 1. relaps*
Litteratur- og evidensgennemgang	Opdateret efter ny litteratursøgning.
Referencer	Opdateret efter ny litteratursøgning.
Litteratursøgning	8. dec 2025
Litteraturgennemgang	8. dec 2025

1. Anbefalinger (Quick guide)

Arbejdsgruppen anbefaler ikke at planlægge behandling udelukkende ved brug af quick guiden, da området er kompliceret og bivirkningstungt

Behandling

1. Samlet konklusion og anbefaling for behandling ved 1. relaps (A)

DMSG anbefaler at patienter med PS 0-1 behandles med Cilta-cel såfremt de er lenalidomid refraktære. Alternativt anbefales 2. HDT forløb ved progression >18 mdr. efter HDT/>24-36 mdr. efter HDT + lenalidomid vedligehold.

Patienter som ikke er egnede til Cilta-cel eller 2. HDT forløb anbefales behandlet med Dara-Len-Dex eller anden tre-stof kombination indeholdende et CD38-antistof, hvis de er lenalidomid refraktære. Patienter der har 1. relaps på et daratumumab-holdigt regime anbefales behandlet med lenalidomid i en triplet kombination medmindre de er lenalidomid refraktære. Lenalidomid og Daratumumab refraktære patienter anbefales behandlet med Selinexor-Bortezomib, et Carfilzomib-baseret regime eller Pom-Bor-Dex.

Overvej altid om der er et protokolleret behandlingstilbud, evt. på et andet center.

2. Samlet konklusion og anbefaling for behandling ved 2. relaps/3. linje eller senere (A)

Regimerne nævnt ovenfor i afsnittet vedr. behandling ved første relaps/2. linje samt regimer der er godkendt til 1. linje behandling, kan alle anvendes ved 2. eller senere relaps, såfremt patienten ikke er refraktær overfor indholdsstofferne. Det gælder i hvert tilfælde om at udnytte alle regimer fuldt ud, men individuelle forhold kan have betydning for hvornår man vælger et givent regime. Det fremgår af bilag 3 og teksten ovenfor hvad de enkelte regimer er godkendt til.

Patienter der er både Daratumumab og Lenalidomid refraktære bør behandles med Cilta-cel, Sel-Bor-Dex, Car-Dex, Pom-Bor-Dex, Pom-Cy-Dex eller Pom-Dex. Generelt er triplet-kombinationer mere effektive end dublet. (se evt. bilag 1. DMSG anbefaling af behandling af RRMM).

Patienter i god performance status (PS 0-1), der er TCE og tidligere har modtaget mindst 3 behandlingslinjer, kan behandles med Teclistamab. BCMA-rettede bispecifikke antistoffer bør anvendes efter Cilta-cel, hvis cilta-cel er et relevant behandlingstilbud.

Overvej altid om der er et protokolleret behandlingstilbud, evt. på et andet center.

3. Samlet konklusion og anbefaling for behandling ved 3. relaps/>3. linje (A)

Det gælder fortsat at det er vigtigt at udnytte alle regimer fuldt ud.

Patienter i god PS (0-1), der er TCE bør behandles med teclistamab eller cilta-cel.

Patienter der er både Daratumumab og Lenalidomid refraktære bør behandles med Car-Dex, Pom-Bor-Dex eller Pom-Dex. Generelt er triplet-kombinationer mere effektive end dublet.

Protokollerede behandlingstilbud er essentielle for pentarefraktære patienter og endvidere skal overvejes compassionate use programmer, hvor det er muligt og relevant.

2. Introduktion

Der er tiltagende flere og gode behandlingsmuligheder til myelomatose, hvilket muliggør effektiv behandling og lange perioder med god sygdomskontrol hos langt de fleste patienter. Det er også et tiltagende komplekst felt at navigere i, og for langt de fleste patienter ender sygdomsforløbet med behandlingsrefraktær sygdom. Behandlingsforløbet bliver således en udfordring i kombinatorik, hvor man stedse forsøger at kombinere sig til et effektivt regime med anti-tumor effekt.
Kompleksiteten øges af de meget varierende kliniske præsentationer, som de enkelte patienter kommer med. Det kan dreje sig om hurtig progression efter første-linje behandling med nyeste anti-myelom behandling, primær behandlingsrefraktær sygdom, udtalt ekstramedullær sygdom, relaps i CNS, komorbiditeter der begrænser tolerabiliteten af behandlingsmulighederne og spatiel heterogenitet. De forskellige cytogenetiske forandringer giver også i tiltagende grad anledning til forskellige terapeutiske strategier. Endelig er det også en klinisk udfordring at de forskellige patientprofiler sjældent er godt repræsenteret i de større kliniske studier, der har evalueret de forskellige behandlingsregimer.
Progression og/eller relaps af myelomatose er defineret af IMWG(1,2). I sig selv betyder biokemisk relaps ikke nødvendigvis at der er behov for at skifte behandling, men man må nøje overveje om uændret behandling fortsat er rationelt eller om en behandlingspause indtil der er entydig behandlingsindikation er en bedre mulighed. I betragtning af det fremadskridende sygdomsforløb med uundgåelig endelig behandlingsrefraktæritet er det essentielt at anvende alle behandlingsregimer fuldt ud, herunder at genoverveje dosis, kombinationer, kadence etc.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret behandlingsindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.
Relapsbehandling af myelomatose er tiltagende kompliceret, og der er behov for evidensbaserede retningslinjer i det daglige arbejde. Der er tale om en sygdom med stigende prævalens såvel som incidens, og behovet for relapsbehandling er uomtvisteligt.

Patientgruppe

Vejledningen omhandler behandling til patienter med behandlingskrævende relaps af myelomatose jf. IMWG kriterier efter første linje behandling.

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.
Vejledningen er skrevet til brug på de hæmatologiske afdelinger i Danmark og er primært rettet mod hæmatologiske speciallæger eller læger i uddannelse hertil.

3. Grundlag

Behandling

1. Samlet konklusion og anbefaling for behandling ved 1. relaps (A)

DMSG anbefaler at patienter med PS 0-1 behandles med Cilta-cel såfremt de er lenalidomid refraktære. Alternativt overvejes 2. HDT forløb ved progression >18 mdr. efter HDT/>24-36 mdr. efter HDT + lenalidomid vedligehold.

Patienter som ikke er egnede til Cilta-cel eller 2. HDT forløb anbefales behandlet med Dara-Len-Dex eller anden tre-stof kombination indeholdende et CD38-antistof, hvis de er lenalidomid refraktære. Patienter der har 1. relaps på et daratumumab-holdigt regime anbefales behandlet med lenalidomid i en triplet kombination medmindre de er lenalidomid refraktære. Lenalidomid og Daratumumab refraktære patienter anbefales behandlet med Selinexor-Bortezomib, et Carfilzomib-baseret regime eller Pom-Bor-Dex.

Overvej altid om der er et protokolleret behandlingstilbud, evt. på et andet center.

2. Samlet konklusion og anbefaling for behandling ved 2. relaps/3. linje eller senere (A)

Regimerne nævnt ovenfor i afsnittet vedr. behandling ved første relaps/2. linje samt regimer der er godkendt til 1. linje behandling, kan alle anvendes ved 2. eller senere relaps, såfremt patienten ikke er refraktær overfor indholdsstofferne. Det gælder i hvert tilfælde om at udnytte alle regimer fuldt ud, men individuelle forhold kan have betydning for hvornår man vælger et givent regime. Det fremgår af bilag 3 og teksten ovenfor hvad de enkelte regimer er godkendt til.

Patienter der er både Daratumumab og Lenalidomid refraktære bør behandles med Cilta-cel, Sel-Bor-Dex, Car-Dex, Pom-Bor-Dex, Pom-Cy-Dex eller Pom-Dex. Generelt er triplet-kombinationer mere effektive end dublet. (se evt. bilag 1. DMSG anbefaling af behandling af RRMM).

Patienter i god performance status (PS 0-1), der er TCE og tidligere har modtaget mindst 3 behandlingslinjer, kan behandles med Teclistamab. BCMA-rettede bispecifikke antistoffer bør anvendes efter Cilta-cel, hvis cilta-cel er et relevant behandlingstilbud.

Overvej altid om der er et protokolleret behandlingstilbud, evt. på et andet center.

3. Samlet konklusion og anbefaling for behandling ved 3. relaps/>3. linje (A)

Det gælder fortsat at det er vigtigt at udnytte alle regimer fuldt ud.

Patienter i god PS (0-1), der er TCE bør behandles med teclistamab eller cilta-cel.

Patienter der er både Daratumumab og Lenalidomid refraktære bør behandles med Car-Dex, Pom-Bor-Dex eller Pom-Dex. Generelt er triplet-kombinationer mere effektive end dublet.

Protokollerede behandlingstilbud er essentielle for pentarefraktære patienter og endvidere skal overvejes compassionate use programmer, hvor det er muligt og relevant.

Afhængigt af patientkarakteristika, lokale muligheder og godkendelsesramme i Medicinrådet/EMA kan for pentarefraktære patienter overvejes:

CyDex, Melphalan, CVOP (CHOP-like)

Melflufen

Belantamab mafodotin

CTD/thalidomid

VDT-PACE

Panobinostat

Bendamustin

Venetoclax baserede regimer

Mezigdomid

Elranatamab

Talquetamab

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er udarbejdet på baggrund af DMSGs retningslinje for diagnostik og behandling fra 2024, kliniske randomiserede studier efter år 2000, tre netværks metaanalyser fra perioden 2017-2018 på baggrund heraf, samt Medicinrådets behandlingsvejledning version 1.4 vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose) fra 2022. Der er gennemgået 348 artikler og vægten er primært lagt på kliniske randomiserede studier. Herudover er der inkluderet relevante artikler med baggrundsviden/perspektivering.
Endvidere er inkluderet behandlingsregimer hvor der ikke foreligger randomiserede studier, men hvor det er skønnet relevant at gennemgå den tilgængelige evidens.
Det er lagt vægt på at beskrive effektmålene progression-free survival (PFS), overall survival (OS), respons og andelen af patienter der ophører med behandling pga. bivirkninger.
Der indgår i de kliniske randomiserede studier oftest relapspatienter med både første, andet og senere relaps.
De forskellige regimer gennemgås nedenfor og på baggrund heraf er formuleret en anbefaling. Det er angivet hvorvidt et regime er anbefalet af Medicinrådet (M) eller blot godkendt af EMA. For regimer der ikke er godkendt af Medicinrådet er det ikke nødvendigvis nævnt hvorvidt der har været ansøgt om godkendelse, hvorefter det er blevet afvist, eller om regimet aldrig har været forelagt rådet (typisk for ældre/billige regimer).

Relapsbehandling

Nyt HDT-forløb (M)

Til patienter med sent relaps/progression efter HDT (uden lenalidomid vedligehold: >18 måneder fra reinfusion, under lenalidomid vedligehold: 24-36 måneder fra reinfusion) kan et nyt HDT-forløb overvejes(3–8). Alder, ko-morbiditet, funktionsniveau og tidligere bivirkninger til HDT skal indgå i denne vurdering, da effekt af 2. HDT afhænger meget af effekten af det 1. HDT-forløb. Der foreligger ingen større randomiserede studier, der sammenligner 2. HDT med nyere anti-myelom behandling, så data er begrænset til single-center erfaringer. Der foreligger dara fra det tyske fase 3 randomiserede forsøg ReLApsE, hvor patienter der tidligere havde gennemgået 1 ASCT blev randomiseret til et nyt (Len-Dex reinduktion, mel200 og len vedligehold) vs. len kontinuerligt. Median PFS var 20.5 og 19.3 mdr. i transplantation og kontrol arm, respektivt (hazard ratio [HR], 0.98; P = .9). Median OS var 67.1 and 62.7 mdr., respektivt, (HR 0.89; P = .44). Studiet støtter således ikke et 2. HDT forløb(9).
Data er begrænset af forskellige konditioneringsregimer, varierende tidsinterval imellem 1. og 2. HDT, evt. interponeret anden behandling og forskelligt brug af vedligehold. Der er ligeledes begrænsede data vedr. den optimale induktion før 2. HDT, men det må overvejes at tage hensyn til patientens eventuelle cytogenetiske forandringer og respons på den cytoreduktive behandling før 1. HDT(7). I det nordiske CARFI studie (fase 2) opnåede man samme dybde respons på induktion som forud for 1. HDT ved at bruge den irreversibelt bundne proteasominhibitor carfilzomib, selvom alle patienter tidligere var behandlet med bortezomib(7). PFS var 19.3 mdr. vs. 16.8 mdr. for Kd vedligehold vs. observation. Kd vedligehold påvirkede ikke HRQL(10).
Konditioneringen er uændret melphalan der også ved 2. HDT har en acceptabel TRM (2%)(11). Tidlig relaps/progression tyder på resistens overfor melphalan, og et nyt HDT-forløb giver sjældent længerevarende effekt. Risikoen for sekundære hæmatologiske maligniteter bør ligeledes haves in mente, også i lyset af behandlingsmuligheden med cilta-cel, der potentielt, for standardrisikopatienten, kan give en lang behandlings- og sygdomsfri tid.

Anden medicinsk behandling

Der foreligger ingen relevante randomiserede studier der sammenligner behandlingsmulighederne ved 1. relaps/progression til patienter der ikke er egnede til HDT eller cilta-cel. Der foreligger tre netværks meta-analyser(12–14) (1a), og desuden har Medicinrådet udgivet en behandlingsvejledning (forventes snarligt opdateret), der også er baseret på netværksanalyser. Det er disse, der refereres til i det følgende. I to af analyserne blev studierne vurderet samlet i ét netværk og heri fandt man at Daratumumab-Lenalidomid-dexamethason havde størst sandsynlighed for at være det bedste regime, samt at kombinationen af tre lægemidler (triplets) generelt var mere effektivt end 2-stof regimer. I en underanalyse blev netværket delt i 2 mindre netværk med 1. Bortezomib-dexamethason, Daratumumab-Bortezomib-Dexamethason, Carfilzomib-Dexamethason og Panobinostat-Velcade-Dexamethason (PaVd) og 2. Lenalidomid kombineret med henholdsvis Carfilzomib, Elotuzumab, Daratumumab og Ixazomid. Daratumumab-Lenalidomid-dexamethason og Daratumumab- Bortezomib -dexamethason havde størst sandsynlighed for at være de bedste regimer.

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger ingen randomiserede studier der direkte sammenligner behandlingsmulighederne ved 1. relaps/progression.

Dara-Len-Dex (M)

Kombinationen er undersøgt i POLLUX, et randomiseret, fase 3 studie med inklusion af i alt 569 patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose, der havde modtaget mindst én tidligere behandlingslinje(15–17). Patienterne blev randomiseret (1:1) til enten Daratumumab kombineret med Lenalidomid og Dexamethason (286 patienter) eller Lenalidomid og Dexamethason (283 patienter).
Behandlingen blev givet i serier på 28 dage med 25 mg Lenalidomid po d 1-21, 40 mg Dexametason po d 1, 8, 15, 22. I daratumumab-armen blev der givet Daratumumab 16mg/kg iv ugentligt i 8 uger, herefter hver 2. uge i 16 uger og herefter hver 4. uge.
Behandlingen blev givet indtil progression, ikke-acceptabelt niveau af bivirkninger, tilbagetrukket samtykke eller død. Det primære endepunkt i studiet var PFS.
Median antal tidligere behandlinger i patientgruppen var 1 (1-11), 63,3 % af patienterne var tidligere behandlet med autolog stamcelle transplantation (HDT), 85,6 % med proteasominhibitor og 55,2 % med IMiDs(17).
Efter mediant 79,7 måneders opfølgning var der en signifikant forbedret median PFS (DRd vs. Rd): 45.8 måneder vs. 17.5 måneder (HR: 0.43; 95% confidence interval [CI], 0.35-0.54; *P* <0.0001)(18). Den mediane OS var 67.6 mdr. for DRd vs 51.8 mdr. i Rd armen (HR 0.73 (0.58-0.91, p=0.0044)(19,20).
Andelen af patienter, der opnåede respons var højere med DRd (vs Rd), ORR 92,9 % vs 76,4 % (p<0,0001), ≥ CR 56,6 % vs. 23,2 % (p<0,0001) og MRD negativitet (10^{-5}) 30,4 % vs. 5,3 % (p<0,0001).
De hyppigste ≥ grad 3 bivirkninger var neutropeni, neutropen feber, anæmi, trombocytopeni, lymfopeni, diarré, fatigue, hypokaliæmi, katarakt og pneumoni. Bivirkninger som medførte ophør af behandling var ens i de to grupper (14,8 % i DRd gruppen vs. 14,9 % i Rd gruppen).
Der var ingen forværring i HRQoL ved tillæg af Daratumumab til Lenalidomid-Dexamethason og patienterne i begge grupper rapporterede uændret HRQoL under behandlingen(15).

På baggrund af COLUMBA studiet gives daratumumab subkutant og ikke intravenøst som i det oprindelige POLLUX studie(21,22). På baggrund af IFM-2017 studiet kan det overvejes at reducere dexametason betydeligt efter de første serier(23).

Godkendt af EMA og Medicinrådet: Behandlingen er godkendt efter mindst én tidligere behandling.

Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason (A)
Inj. Daratumumab 1800 mg sc dag 1, 8, 15 og 22 i de to første serier, dag 1 og 15 i serie 3-6, herefter dag 1 i de efterfølgende serier
Tabl. Lenalidomid 25 mg dagligt dag 1-21 af 28 dage
Tabl. Dexamethason 40 mg dag 1, 8, 15 og 22
Se SmPC for daratumumab for profylakse til og retningslinje for infusionsrelateret toksicitet.
Behandlingen gentages hver 4. uge og fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet.
Dosis modifikation af Lenalidomid og Dexametason jf. SmPC.

Tromboseprofylakse.

Dara-Bor-Dex (M)

CASTOR er et randomiseret, fase 3 studie med inklusion af i alt 498 patienter med recidiveret eller refraktær myelomatose, der har modtaget mindst én tidligere behandling(24–26). Patienterne blev randomiseret (1:1) til enten Daratumumab kombineret med Bortezomib og Dexamethason (DVd) (251 patienter) eller Bortezomib og Dexamethason (Vd) (247 patienter).
Grundstammen i begge behandlingsgrupper var 8 behandlingsserier med Bortezomib af hver 3 ugers varighed (i alt 24 uger) med subkutan injektion eller intravenøs infusion af Bortezomib i en dosis på 1,3 mg/m2 på dag 1, 4, 8 og 11, og peroral eller intravenøs infusion 20 mg Dexamethason givet på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i hver behandlingsserie. I tillæg blev der intravenøst administreret Daratumumab (16 mg/kg) til Daratumumab-gruppen ugentligt i 9 uger, efterfulgt af hver 3. uge i de efterfølgende 15 uger og derefter hver 4. uge. Behandlingen blev givet indtil progression, ikke-acceptabelt niveau af bivirkninger, tilbagetrukket samtykke eller død.
Antallet af tidligere behandlinger var: 1 (47,2 %), 2 (28,9 %), 3 (13,9 %) og >3 (10 %). Mediant antal tidligere behandlinger var 2 [1-10]. 61,2 % af patienterne var tidligere behandlet med autolog stamcelle transplantation, 68,5 % med en proteasomhæmmer og 75,7 % med et IMiD.
Det primære endepunkt i studiet var PFS. Efter mediant 72,6 måneders opfølgning var der en signifikant forskellig median PFS (DVd vs Vd): 16,7 måneder vs. 7,1 måneder (HR: 0,31 [95 % CI: 0,25-0,40], p< 0,0001). Hos Lenalidomid refraktære patienter var den mediane PFS (DVd vs VD): 7,8 måneder vs. 4,9 måneder (HR: 0,44 (95 % CI: 0,28-0,68), p<0,0002)(24). Efter median follow-up på 73 mdr. var den mediane OS 49.6 mdr. vs 38.5 (HR: 0.74; 95% CI 0.59-0.92) til fordel for Dara-Bor-Dex, og forskellen blev fundet i de fleste subgrupper (alder, cytogenetik, R-ISS gruppe)(19).
Både andelen af patienter, der opnåede respons såvel som dybden af responset var højere med DVd (vs. Vd): ORR 85 % vs. 63 % (P<0,0001), ≥VGPR 63 % vs 29 % (P<0,0001), ≥CR 30 % vs 10 % (P<0,0001) og MRD negativitet (10^{-5}) 14 % vs. 2 % (p<0,0001).
De hyppigste ≥ grad 3 bivirkninger var trombocytopeni, anæmi, neutropeni, lymfopeni, pneumoni, hypertension og perifer neuropati. Ophør af behandling pga. bivirkninger var ens i de to grupper (D-Vd: 10 %, Vd: 9 %).
Der var ingen forværring i HRQoL ved tillæg af Daratumumab til Bortezomib-Dexamethason, og patienterne i begge grupper rapporterede uændret HRQoL under behandlingen(26).
På baggrund af COLUMBA studiet gives daratumumab subkutant og ikke intravenøst som i det oprindelige POLLUX studie(21,22).

Godkendt af EMA og Medicinrådet: Behandlingen er godkendt efter mindst én tidligere behandling.

Daratumumab-Bortezomib-Dexamethason (A)
Inj. Daratumumab 1800mg sc dag 1, 8 og 15 i de tre første serier, dag 1 i de efterfølgende 6 serier, herefter dag 1 hver 4. uge
Inj. Bortezomib 1,3 mg/m2 sc dag 1, 4, 8 og 11
Tabl. Dexamethason 20 mg dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12
Se SmPC for Daratumumab for profylakse til og retningslinje for infusionsrelateret toksicitet.

Behandling med Bortezomib-Dexamethason gentages hver 3. uge i 9 serier, herefter fortsætter behandling alene med Daratumumab hver 4. uge til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet.
Dosis modifikationer af Bortezomib og Dexametason jf. SmPC.
Herpes zoster profylakse.

Car-Len-Dex (M)

I ASPIRE (randomiseret fase 3 studie) blev 792 patienter randomiseret 1:1 til lenalidomid + dexamethason +/- Carfilzomib(14,27)**.** Patienterne blev behandlet til sygdomsprogression, dog blev Carfilzomib udelukkende givet i de første 18 cykler. Patienterne var tidligere behandlet med 1-3 linjer (median 2); 43% af patienterne havde tidligere fået 1 behandlingslinje og 57% havde fået 2 eller 3 tidligere linjer. Primære effektmål var PFS, som var 26,1 måneder i Carfilzomib-gruppen og 16,6 måneder i kontrolgruppen (HR 0, 66 (95 % CI 0,55;0,78, p<0, 001). Sekundære effektmål var OS som var 48,3 måneder i Carfilzomib-gruppen og 40,4 måneder i kontrolgruppen (HR 0,79; 95 % CI, 0,67;0,95, p=0.0045)**.** Median OS i carfilzomib-gruppen var længere for patienter behandlet i første relaps (11,4 måneder) vs. 6,5 måneder for behandling i ≥2 relaps.
ORR og dybden af respons var generelt højere i Carfilzomib gruppen. Varigheden af behandling var kortere i kontrolgruppen (57 vs. 88 uger), men der ikke var forskel på de to grupper i antal af patienter der ophørte med behandlingen pga. toksicitet (19.9% (KRd) og 21,5% (Rd)). Hyppigheden af bivirkninger ≥ grad 3 var 87,0 % og 83,3 % i henholdsvis Carfilzomib og kontrolgruppen. Hyppigere bivirkninger i Carfilzomib end i kontrolgruppen var hypokaliæmi, hoste, øvre luftvejsinfektion, diarré, feber, hypertension, trombocytopeni og muskelkramper. Særligt bemærkelsesværdige ≥ grad 3 bivirkninger (KRd vs. Rd): Hjertesvigt (4,3% vs. 2,1%), iskæmisk hjertesygdom (3,8 vs. 2,3%), hypertension (6,4% vs. 2,3%) og trombocytopeni (20,2% vs. 14,9%). Den indrapporterede helbredsrelaterede QoL i Carfilzomib-Lenalidomid-Dexamethason gruppen var stabil i follow-up perioden på 18 cykler for global QoL og udvalgte sygdomssymptomer(28)**.**
Formålet med fase 3 studiet A.R.R.O.W.2 var at undersøge om lenalidomid i kombination med en ugentlig dosis af carfilzomib på 56 mg/m2 (KRd56) var non-inferiør bedømt på ORR sammenlignet med standardbehandlingen med to ugentlige doser af carfilzomib på 27 mg/m2 (KRd27) (29). 454 patienter blev randomiseret 1:1 og baseline karakteristika var balancerede i de to grupper. ORR var 82,5% (95% CI: 76,9-87,2) i KRd56 gruppen og 86,3% (95% CI: 81,1-90,5) i KRd27 gruppen, hvilket ikke opnåede statistisk signifikans for non-inferiority (p=0,0666), mens ≥CR var henholdsvis 46,9% og 36,3%. PFS var ens i de to grupper (HR 0,945 (95% CI: 0,617-1,447) med 12-måneders PFS rater på 80,7% i KRd56 og 79,7% i KRd27. Median PFS var endnu ikke nået i hverken KRd56 eller KRd27 gruppen. De hyppigste grad 3-4 bivirkninger var neutropeni (24,2% vs. 24,7%), trombocytopeni (12,1% vs. 10,4), anæmi (11,7% vs. 8,7%), hypertension (9,4% vs. 10,0%) og pneumoni (5,4% vs. 3,0%) i henholdsvis KRd56 og KRd27 gruppen.
.
Godkendt af EMA og Medicinrådet: Behandlingen er godkendt efter mindst én tidligere behandling.

Carfilzomib-Lenalidomid-Dexamethason (A)
Inf. Carfilzomib 20 mg/m^2 iv dag 1 og 2, herefter 27 mg/m^2 iv. dag 8, 9, 15 og 16 i serie 1, 27 mg/m^2 iv dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 i serie 2 til 12 og 27 mg/m2 iv. dag 1, 2, 15 og 16 i serie 13 til 18.
Tabl. Lenalidomid 25 mg dagligt dag 1-21
Tabl. Dexamethason 40 mg dag 1, 8, 15 og 22

Behandlingen gentages hver 4. uge og gives i 18 cykler.
Dosis modifikationer jf. SmPC.
Tromboseprofylakse.
Herpes zoster profylakse.

Ixa-Len-Dex (M)

TOURMALINE-MM1 studiet er et randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet fase 3 studie med inklusion af i alt 722 patienter med RRMM, der havde modtaget 1-3 tidligere behandlinger(30,31). Patienterne blev randomiseret (1:1) til enten Ixazomib kombineret med Lenalidomid-Dexamethason (360 patienter) eller placebo kombineret med Lenalidomid-Dexamethason (362 patienter).
Grundstammen i begge behandlingsgrupper var 4-ugers serier med tablet Lenalidomid 25 mg givet dagligt dag 1 til 21, og tablet Dexamethason 40 mg givet dag 1, 8, 15, og 22.
I tillæg hertil enten tablet Ixazomib 4 mg på dag 1, 8 og 15 eller placebo. Behandlingen fortsatte til progression eller intolerable bivirkninger.
Medianalderen i patientgruppen var 66 år (range 30-91). Fordelingen af antallet af tidligere behandlinger var 61 %, 29 % og 10 % for henholdsvis 1, 2 og 3 tidligere behandlinger.
Det primære effektmål i studiet var PFS. Den mediane PFS var længere i Ixazomibgruppen end i kontrolgruppen: 20,6 måned vs. 14,7 måned, HR 0,74 (95 % CI: 0,59 – 0,94, P=0,01). Ved analyse af den samlede overlevelse efter mediant 85 måneders follow-up var der ikke statistisk signifikant forskel på den mediane OS i Ixazomib gruppen (53,6 måneder) og kontrolgruppen (51,6 måneder, (HR 0,939 (95% CI: 0,784-1,125; P=0,495)). Det bemærkes dog at der var ubalance i de efterfølgende behandlingslinjer i forhold til Daratumumab og proteasomhæmmere.
Både andelen af patienter der opnåede respons såvel som dybden af responset var bedre i Ixazomib gruppen: ORR 78 % (95 % CI: 74-83) vs. 72 % (95 % CI: 67-76), P=0,04, CR 12 % (95 %). CI: 9-15) vs. 7 % (95 % CI:4-10), P=0,02, ≥ VGPR 48% (95 % CI: 43-53) vs. 39 % (95 % CI: 34-44), P=0,01.
Hyppigheden af ≥ grad 3 bivirkninger var 80 % i Ixazomib gruppen og 74 % i placebogruppen. Trombocytopeni ≥ grad 3, udslæt og gastrointestinale bivirkninger forekom hyppigere i Ixazomib gruppen. Perifer neuropati blev observeret hos 27 % af patienterne i Ixazomib gruppen og hos 22 % af placebo gruppen, mens grad 3 neuropati var 2 % i begge grupper.
For de undersøgte helbredsrelaterede livskvalitetsspørgsmål rapporterede patienterne en uændret livskvalitet bortset fra at ixazomib-behandlede patienter havde mere diarré(32).
Patienter i ITT populationen med hhv. mere end 1 og 2 tidligere behandlingslinjer er efterfølgende med avanceret statistik undersøgt for effekten af efterfølgende behandlinger på OS(33). Efter justering for efterfølgende behandlinger var HR med eb trend mod bedre OS i IRd-gruppen, men kun signifikant for patienter med mere end 2 tidligere behandlinger forud for IRd. Studiet understreger den stigende komplexitet når OS skal vurderes.
Godkendt af EMA og Medicinrådet: Behandlingen er godkendt efter mindst én tidligere behandling.

Ixazomib-Lenalidomid-Dexamethason (A)
Tab. Ixazomib 4 mg dag 1, 8 og 15
Tabl. Lenalidomid 25 mg dagligt dag 1-21

Tabl. Dexamethason 40 mg dag 1, 8, 15 og 22
Behandlingen gentages hver 4. uge og fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet.
Dosis modifikationer jf. SmPC.
Tromboseprofylakse.
Herpes zoster profylakse.

Elo-Len-Dex (M)

I ELOQUENT-2 (fase 3) blev 646 patienter randomiseret 1:1 til Lenalidomid + Dexamethason +/- Elotuzumab(34–37). Patienterne blev behandlet til sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller tilbagetrækning af samtykke. Patienterne var tidligere behandlet med 1-4 regimer (mediant 2). Der var henholdsvis 48%, 36% og 16% som havde modtaget 1, 2 og ≥ 3 tidligere behandlingslinjer.
Primære effektmål var PFS og OS. PFS var 19,4 måneder i Elotuzumab-gruppen og 14,9 måneder i kontrolgruppen (HR 0.71 (95 % CI 0,59;0,86, P=0,0004). Efter minimum 70,6 måneders opfølgning var median OS 48,3 måneder i Elotuzumab-gruppen og 39,6 måneder i kontrolgruppen (HR 0,82 (95 % CI 0,68-1,00); P=0,0408)).
ORR var 79% i Elotuzumab gruppen og 66% i kontrolgruppen, mens ≥ VGPR blev opnået hos henholdsvis 35% og 29%.
Behandlingsvarigheden var kortere i kontrolgruppen (12 vs 17 måneder). Behandlingsophør pga. bivirkninger var 12% i Elotuzumab gruppen og 14% i kontrolgruppen. Alvorlige bivirkninger (≥ grad 3) blev rapporteret hos henholdsvis 77 % og 68 % af patienterne i Elotuzumab og kontrolgruppen. Den hyppigste ≥ grad 3 bivirkning var pneumoni (ERd 17%, Rd 13%). Hyppige bivirkninger i de to grupper var infektion (ERd 84%, Rd 75%), diarré (ERd 50%, Rd 39%), fatigue (ERd 49%, Rd 41%), anæmi (ERd 44%, Rd 38%), feber (ERd 41%, Rd 26%), forstoppelse (ERd 36%, Rd 28%) og neutropeni (ERd 36%, Rd 43%). Infusionsrelaterede bivirkninger blev set hos 11% af patienterne behandlet med Elotuzumab og de var grad 1-2 (9%) eller grad 3 (2%).
Der blev ikke fundet statistisk signifikante forskelle i livskvaliteten i de to grupper bedømt på EORTC QLQ-C30, og patienterne i begge grupper rapporterede uændret HRQoL under behandlingen(38).

Godkendt af EMA og Medicinrådet: Behandlingen er godkendt efter mindst én tidligere behandling.

Elotuzumab-Lenalidomid-Dexamethason (A)
Inf. Elotuzumab 10 mg/kg iv. dag 1, 8, 15 og 22 i de to første serier, herefter dag 1 og 15.
Tabl. Lenalidomid 25 mg dagligt dag 1-21
Tabl. Dexamethason 40 mg dag 1, 8, 15 og 22
På dage med Elotuzumab infusion gives Dexamethason som 8 mg iv. og 28 mg po. Se SmPC for profylakse til og retningslinje for infusionsrelateret toksicitet.
Behandlingen gentages hver 4. uge og fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet
Dosis modifikation jf. SmPC.
Tromboseprofylakse.

Car-dex (M)

I ENDEAVOR (fase 3) blev 929 patienter randomiseret 1:1 til Carfilzomib + Dexamethason eller Bortezomib + Dexamethason(39,40). Bortezomib blev givet subkutant eller intravenøst. Patienterne blev behandlet til sygdomsprogression, intolerabel toksicitet eller tilbagetrækning af samtykke. Patienterne var tidligere behandlet med 1-2 regimer (median 2). Halvdelen havde modtaget 1 tidligere behandlingslinje. Der var 38% der tidligere var behandlet med Lenalidomid og 25% var Lenalidomid refraktære.
Primære effektmål var PFS, som var 18,7 måneder i Carfilzomib-gruppen og 9,4 måneder i Bortezomib-gruppen (HR 0.53 (95 % CI 0,44;0,65, p<0,0001). Længden af PFS hos patienter behandlet med Carfilzomib var uafhængig af om patienterne tidligere havde været behandlet med Bortezomib. Efter median opfølgning på 44,3 måneder i Carfilzomib gruppen og 43,7 måneder i Bortezomib gruppen var den mediane OS 47,8 måneder i Carfilzomib-gruppen og 38,8 måneder i Bortezomib-gruppen (HR 0,76 (95 % CI 0,633-0,915) p=0,0017). Patienter som havde modtaget 1 tidligere linje havde median OS 51,3 vs. 43,7 måneder (HR 0,77 (95% CI 0,58-1,02) og patienter behandlet med 2-3 tidligere linjer 39,5 vs. 28,4 måneder (HR 0,75 (95% CI 0,59-0,96).
ORR og dybden af respons var bedre i Carfilzomib gruppen. Varigheden af respons var kortere i Bortezomib gruppen (10,4 måneder versus 21,3 måneder).
Hyppigheden af bivirkninger ≥ grad 3 var 81,9 % og 71,1 % i henholdsvis Carfilzomib- og Bortezomib-gruppen. De hyppigste bivirkninger ≥ grad 3 var anæmi (17,3% vs. 10,1%), hypertension (14,9% vs. 3,3%), trombocytopeni (12,5% vs. 14,7%) og infektion (32,0% vs. 20,6%). Hjertesvigt ≥ grad 3 blev set hos 6% i Carfilzomib gruppen og 2,0% i Bortezomib gruppen. Hyppigheden af ≥ grad 2 neuropati var højere i Bortezomib end Carfilzomib gruppen (34,9 % vs. 6,9 %). Andelen af patienter der ophørte med behandlingen på grund af toksicitet var 23,1% i Bortezomib gruppen og 22,5% i Carfilzomib gruppen.
Der var ikke klinisk betydende forskel i den patient-rapporterede livskvalitet mellem de to behandlingsgrupper, men en statistisk signifikant forskel til fordel for Carfilzomib-gruppen med mindre træthed, smerte, bivirkninger og perifer neuropati(41).

Godkendt af EMA og Medicinrådet: Behandlingen er godkendt efter mindst én tidligere behandling.

Carfilzomib-Dexamethason (A)
Inf. Carfilzomib 20 mg/m2 iv. dag 1 og 2, herefter 56 mg/m2 iv. dag 8, 9, 15 og 16 i serie 1, herefter 56 mg/m2 iv. dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16
Tabl. Dexamethason 20 mg dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23
Behandlingen gentages hver 4. uge og fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet.
Dosis modifikation jf. SmPC.
Herpes zoster profylakse.

Car-Cy-Dex

Der foreligger en retrospektiv opgørelse fra Kansas Medical Center, hvor man identificerede 23 patienter behandlet med Carfilzomib, Cyclofosfamid og Dexamethason. Patienterne var refraktære overfor IMiD, PI og CD-38-antistof (triplerefraktære)(42). Patienterne blev hver 4. uge behandlet med Carfilzomib 20/36 mg/m2 iv

dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16, ugentligt Cyclofosfamid 300 mg/m2 iv og Dexamethason 20-40 mg po. Patienterne havde median modtaget 6 (3-10) tidligere behandlinger, medianalderen var 54 (36-78) år og 43% havde højrisiko cytogenetik (del(17p), t(4;14), t(14,16), t(14;20) eller 1q21 gain). VGPR blev opnået hos 26%, PR 26% og SD 22% af patienterne. Ved en median opfølgning på 19,3 måneder var mediane PFS 4 måneder (95% CI: 3,27-7,97) og OS 11,9 måneder (95% CI: 6,97-NR). Hæmatologiske bivirkninger ≥ grad 3 blev set hos 74%. Andre hyppige bivirkninger var kvalme (22%), neutropen feber (17%), diarre (13%), pneumoni (13%) og hjertesvigt (9%). Andelen af patienter der ophørte grundet bivirkninger var 17%(42).

Carfilzomib-Cyclofosfamid-Dexamethason (A)
Inf. Carfilzomib 20 mg/m2 iv. dag 1 og 2, herefter 36 mg/m2 iv. dag 8, 9, 15 og 16 i serie 1, herefter 36 mg/m2 iv. dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16
Inf. Cyclofosfamid 300 mg/m2 dag 1, 8, 15 og 22
Tabl. Dexamethason 20-40 mg dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23
Behandlingen gentages hver 4. uge og fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet.
Dosis modifikation jf. SmPC.
Herpes zoster profylakse.

Isa-Car-dex (EMA, -M)

IKEMA er et fase III studie, hvor 302 patienter blev randomiseret 3:2 til Carfilzomib-Dexamethason +/- Isatuximab(43,44).

Behandlingen fortsatte til sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller tilbagetrækning af samtykke. Patienterne var tidligere behandlet med 1-3 regimer (Median 2). Fordelingen af antallet af tidligere behandlinger var 44 %, 33 % og 23 % for henholdsvis 1, 2 og 3 tidligere behandlinger. Patienterne kunne ikke indgå i studiet, hvis de var refraktære for anti-CD38 eller tidligere var behandlet med Carfilzomib. 33 % af patienterne var refraktære for Lenalidomid.

Det primære effektmål var PFS og dette var ved 44,0 måneders opfølgning i Isatuximab gruppen 35.7 mdr. og var 19,2 måneder i kontrolgruppen (HR 0,58 (95 % CI 0,42-0,79). ORR, CR og MRD negativitet (10^{-5}) var i Isatuximab gruppen 87%, 40% og 30%, mens det i kontrolgruppen var 83%, 28% og 13%. Andelen af patienter der ophørte med behandlingen på grund af toksicitet var 8% i Isatuximab gruppen og 14% i kontrolgruppen. Infusionsrelaterede reaktioner forekom i 46% af de patienter der modtog Isatuximab, men fraset hos en enkelt patient var alle grad 1-2. Grad ≥3 bivirkninger blev set i 77% af patienterne i Isatuximab gruppen og 67% i kontrolgruppen. De hyppigste var luftvejsinfektioner og hypertension, hvor kun luftvejsinfektioner forekom hyppigere i Isatuximab gruppen. Grad ≥3 hjertesvigt og iskæmisk hjertesygdom blev i begge grupper set ved hhv. 4% og 1-2%. Livskvaliteten var bedømt ved QLQ-c30 stabil under behandlingen og ens i de to grupper.

Efter median follow-up på 56,6 mdr. var OS NR i isatuximab-gruppen og 50,6 mdr. i kontrolgruppen (HR 0.855; 95%CI 0,61-1,20)(45).

Godkendt af EMA: Behandlingen er godkendt efter mindst én tidligere behandling og er afvist i Medicinrådet (april 2022).

Isatuximab-Carfilzomib-Dexamethason (A)
Inf. Isatuximab 10 mg/kg iv. dag 1, 8, 15 og 22 i serie 1, herefter dag 1 og 15
Inf. Carfilzomib 20 mg/m2 iv. dag 1 og 2, herefter 56 mg/m2 iv. dag 8, 9, 15 og 16 i serie 1, herefter 56 mg/m2 iv. dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16
Tabl. Dexamethason 20 mg dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23
Behandlingen gentages hver 4. uge og fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet.
Dosis modifikation jf. SmPC.
Herpes zoster profylakse.

Dara-Car-dex (EMA)

CANDOR er et fase III studie, hvor 466 patienter blev randomiseret 2:1 til Daratumumab-Carfilzomib-Dexamethason eller Carfilzomib-Dexa(46,47). Carfilzomib blev givet intravenøst to gange ugentligt i dosis på 56 mg/m2, dog 20 mg/m2 dag 1 og 2 i serie 1. Daratumumab blev administreret intravenøst 8 mg/kg dag 1 og 2 i serie 1 og herefter 16 mg/kg ugentlig i de resterende uger i serie 1 og 2, hver 2. uge serie 3-6 og herefter hver 4. uge. Patienterne havde mediant modtaget 2 tidligere behandlinger og 33% var lenalidomid refraktære.

Det primære endepunkt var PFS. Efter en median opfølgning på 27,8 måneder for Daratumumab gruppen og 27,0 måneder for kontrolgruppen var den mediane PFS 28,6 måneder i Daratumumab gruppen og var 15,2 måneder i kontrol gruppen (HR 0,59 (95 % CI 0,45-0,78, P<0,0001).

Grad 3 eller 4 bivirkninger blev set hos 87% af patienterne i Daratumumab gruppen og 76% i kontrolgruppen. De hyppigste bivirkninger ≥ grad 3 var trombocytopeni (25% i DCd vs. 16% i Cd), hypertension (21% i DCd vs. 15% i Cd), pneumoni (18% i DCd vs. 9% i Cd) og anæmi (17% i DCd vs. 15% i Cd). Behandlingsophør grundet uønskede hændelser var ens i de to grupper (28% i DCd og 25% i Cd). 57% af patienterne i daratumumab gruppen og 43% i kontrolgruppen forbedrede deres livskvalitet med mere end 10 point fra baseline.

Godkendt af EMA: Behandlingen er godkendt efter mindst én tidligere behandling.

Daratumumab-Carfilzomib-Dexamethason (A)

Inj. Daratumumab 1800 mg sc dag 1, 8, 15 og 22 i serie 1-2, dag 1 og 15 i serie 3-6, herefter dag 1 i de efterfølgende serier
Inf. Carfilzomib 20 mg/m2 iv. dag 1 og 2, herefter 56 mg/m2 iv. dag 8, 9, 15 og 16 i serie 1, herefter 56 mg/m2 iv. dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16
Tabl. Dexamethason 40 mg (20 mg ved alder ≥ 75 år) dag 1, 8, 15 og 22
Behandlingen gentages hver 4. uge og fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet.
Dosis modifikation jf. SmPC.
Herpes zoster profylakse.

Daratumumab monoterapi (M)

Der foreligger to fase 1/2 studier omhandlende behandling med Daratumumab monoterapi (GEN501 og SIRIUS)(48,49). Der indgik i alt i de to studier 148 patienter, hvor 34 % var 65-75 år og 11 % ≥75 år. Patienterne var behandlet med mediant 5 tidligere behandlingsregimer (4-7), 80 % var tidligere behandlet med højdosis melphalan med stamcelle støtte, 99 % med Lenalidomid, 99 % med Bortezomib og 87 % var dobbeltrefraktære. Patienterne blev behandlet med Daratumumab monoterapi frem til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet.
Patienter behandlet med Daratumumab monoterapi havde en ORR (≥ PR) på 30,4 %, heraf 14% med ≥VGPR og 5% CR. Den mediane varighed af respons var 8 mdr. (95% CI 6,5-14,7) og PFS på 3,7 mdr. (95 % CI: 2,8-4,6). Ved studiets opgørelse (mediant 36,6 mdr. follow-up) var den mediane OS 20,5 mdr. (95% CI 16,6-28,1), og 3 års overlevelsen 36,5% (28,4-44.6).
Fem (4,7 %) af de 106 patienter som blev behandlet i SIRIUS med Daratumumab monoterapi stoppede behandlingen pga. bivirkninger relateret til lægemidlet. De hyppigste ≥ grad 3 bivirkninger var anæmi, trombocytopeni, neutropeni, fatigue og rygsmerter. Infusionsrelaterede bivirkninger blev registreret hos 48%, for 97% vedkommende i forbindelse med den første behandling. Grad 3-4 blev set hos 5%. De hyppigste gener var forstoppet næse (17 [11%] af 148 patients), hoste (12 [8%]), allergisk rhinitis (10 [7%]), kulderystelser (10 [7%]), irriteret hals (9 [6%]), dyspnø (8 [5%]), og kvalme (8 [5%]). Der var ingen behandlingsrelaterede dødsfald.På baggrund af COLUMBA studiet gives daratumumab subkutant og ikke intravenøst som i det oprindelige SIRIUS studie(21,22,50).

Godkendt af EMA og Medicinrådet: Behandlingen er godkendt efter tidligere behandling med en PI og et IMiD.

Daratumumab monoterapi (A)
Inj. Daratumumab 1800mg sc dag 1, 8, 15 og 22 i serie 1 og 2, dag 1 og 15 i serie 3, 4, 5 og 6, fra serie 7 dag 1 i hver serie
Se SmPC for profylakse mod og retningslinje for infusionsrelateret toksicitet.
Behandlingen gentages hver 4. uge og fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet.

Pom-Bor-Dex (M)

I OPTIMISMM (fase 3 studie) blev 559 patienter randomiseret 1:1 til Bortezomib-Dexamethason +/- Pomalidomid(51). Bortezomib blev givet subkutant eller intravenøst dag 1, 4, 8 og 11 i 8 serier af 3 ugers varighed og herefter dag 1 og 8, og Dexamethason på dage med Bortezomib og dagen efter. Patienter randomiseret til Pomalidomid modtog herudover 4 mg Pomalidomid dag 1-14. Patienterne var tidligere behandlet med 1-5 linjer (median 2). Der var 40% af patienterne som havde modtaget 1 tidligere linje og 60% som havde modtaget ≥ 2 tidligere linjer. Alle patienter havde tidligere fået Lenalidomid og 70% af patienterne var Lenalidomid refraktære.
Efter median opfølgning på 64,5 måneder var den mediane OS 35,6 måneder for patienterne som modtog Pomalidomid-Bortezomib-Dexamethason og 31,6 måneder for patienter behandlet med Bortezomib-Dexamethason (HR 0.04 (p=0.571). Justeret for efterfølgende behandlinger var OS for PVd versus Vd (HR

0.76, 95% CI 0.619-0.931, p = 0.008). Median PFS2 var 22.1 versus 16.9 mdr, respektivt (HR 0.77, 95% CI 0.64-0.94, nominal p = 0.008)(52).
De mest almindelige bivirkninger ≥ grad 3 var neutropeni (42% vs. 9%), infektion (31% vs. 18%) og trombocytopeni (27% vs. 29%). Ophør af behandling grundet bivirkninger var 28,8% i armen med Pomalidomid og 18,9% i armen uden Pomalidomid.
Regimet er godkendt til brug i 2. linje efter lenalidomid, men bør bruges efter Daratumumab-holdigt regime, hvis dette tåles.

Godkendt af EMA og Medicinrådet: Behandlingen er godkendt efter mindst én tidligere behandling, herunder lenalidomid.

Pomalidomid-Bortezomib-Dexamethason (A)
Inj. Bortezomib 1,3 mg/m2 s.c. dag 1, 4, 8 og 11 i serie 1-8, herefter dag 1 og 8
Tabl. Dexamethason 20 mg dag (10 mg ved alder ≥ 75 år) 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i serie 1-8, herefter dag 1, 2, 8 og 9
Tabl. Pomalidomid 4 mg dag 1-14
Dosis modifikation jf. SmPC.
Tromboseprofylakse.
Herpes zoster profylakse.

Pom-Dex (M)

I et fase III studie (MM-003) deltog 455 RRMM myelomatose patienter. Patienterne var tidligere behandlet med mindst to serier med Lenalidomid og Bortezomib, eller intolerante overfor Bortezomib. Patienterne blev randomiseret 2:1 til Pomalidomid-Dexamethason (PD) eller Dexamethason monoterapi (D)(53). Ved sygdomsprogression eller efter primære endemål (PFS) var nået, fortsatte 50 % af patienterne initialt behandlet med Dexamethason monoterapi med Pomalidomid som monoterapi eller i kombination med Dexamethason.

Ved median follow-up på 15,4 måneder blev der fundet signifikant længere PFS på 4,0 vs. 1,9 måneder (HR 0,50; p<0,001) og OS på 13,1 vs. 8,1 måneder (HR 0,72; p=0,009) for PD vs. D(54) i favør af PD.

De hyppigste grad 3 og 4 bivirkninger til PD var knoglemarvsinsufficiens i form af neutro- og trombocytopeni. Kun få patienter udgik af studiet på grund af bivirkninger, 26 ud af 242 behandlet med PD og 16 ud af 142 behandlet med Dexamethason monoterapi.

Antallet af tromboemboliske episoder var henholdsvis 2 % og 1 % i Pomalidomid-Dexamethason gruppen og Dexamethason gruppen. Alle patienter behandlet med Pomalidomid eller i høj risiko for tromboemboliske komplikationer var i tromboseprofylakse efter behandlende læges valg.

I en subgruppe analyse blev patienterne inddelt i en gruppe med moderat nedsat nyrefunktion (creatinin clearance ≥ 30 ml/min og < 60 ml/min) og i en gruppe med normal nyrefunktion (creatinin clearance ≥ 60

ml/min). Der var ingen signifikant øgning i ophør af behandling, dosismodifikation og AE i gruppen med moderat nyrepåvirkning(55).

Den indrapporterede HRQoL i PD gruppen over de 10 behandlingsserier, hvor patienterne blev fulgt ift. QoL, viste en gennemsnitlig uændret træthed, global QoL, fysisk funktion og en mindre forbedring i smerte i forhold til behandlingsstart(56).

Til behandling med Pomalidomid er knyttet et risikominimeringsprogram på grund af lægemidlets teratogene effekt.

Godkendt af EMA og Medicinrådet: Behandlingen er godkendt efter mindst 2 tidligere behandlinger, herunder Lenalidomid og Bortezomib. Behandlingen bør anvendes efter et daratumumab-holdigt regime, dog tidligere hvis Daratumumab er kontraindiceret.

Pomalidomid-Dexamethason (A)
Tabl. Pomalidomid 4 mg dag 1-21
Tabl. Dexamethason 40 mg dag 1, 8, 15 og 22
Behandlingen gentages hver 4. uge
Behandlingen fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet
Dosis modifikation jf. SmPC.
Tromboseprofylakse.

Pom-Cy-Dex

Tillæg af peroral cyklofosfamid til ovennævnte regime er undersøgt i et randomiseret fase 2 studie. Der blev inkluderet 70 Lenalidomid refraktære patienter som havde modtaget mindst to tidligere behandlinger(57). Patienterne blev randomiseret til Pomalidomid-Dexamethason (PD) eller Pomalidomid-Cyklofosfamid-Dexamethason (PCD), hvor Cyklofosfamid blev administreret peroralt 400 mg dg 1, 8 og 15 i en 28-dags cyklus. Der var bedre ORR i PCD gruppen på 64,7 % sammenlignet med PD gruppens 38,9 % (p=0,036). Den mediane PFS var i PD gruppen 4,4 måneder og i PCD gruppen 9,5 måneder (p= 0,106). Den mediane OS var 16,8 måneder for PD gruppen og endnu ikke nået for patienterne i PCD gruppen. Der blev primært set hæmatologisk toxicitet, som ikke var signifikant forskellig i de to grupper.

Pomalidomid-Cyklofosfamid-Dexamethason (B*)
Tabl. Pomalidomid 4 mg dag 1-21
Tabl. Cyklofosfamid 400 mg dag 1, 8 og 15
Tabl. Dexamethason 40 mg dag 1, 8, 15 og 22
Behandlingen gentages hver 4. uge
Dosis modifikation jf. SmPC.
Tromboseprofylakse.
Herpes zoster profylakse.

Isa-Pom-Dex (EMA, -M)

I fase III studiet ICARIA-MM blev 307 patienter randomiseret 1:1 til Pomalidomid-Dexamethason +/- Isatuximab(31,58,59). Patienterne var tidligere behandlet med mindst to tidligere linjer inklusiv Lenalidomid og en PI. De havde fået 2-4 tidligere behandlinger (median 3) og henholdsvis 94% og 92% af patienterne i Isatuximab og kontrolgruppen var Lenalidomid refraktære.
Det primære endepunkt var PFS. Efter mediant 35,3 måneders opfølgning var den mediane PFS 11,5 måneder i Ixatuximab gruppen og 6,5 måneder i kontrolgruppen (HR 0,596 (95 % CI 0,44-0,81, P=0,001). Median OS var 24.6 mdr. vs 17.7 mdr. (HR 0.76 (95% CI 0.57-1.01) p= 0.028). De hyppigste bivirkninger var infusions relaterede reaktioner (38% i IPd vs. 0% i Pd), øvre luftvejsinfektioner (28% i IPd vs. 17% i Pd) og diarre (26% i IPd vs. 20% i Pd). De grad 3-4 bivirkninger der forekom oftest var lungebetændelse (16% i IPd vs. 23% i Pd) og neutropeni (46% i IPd vs. 32% i Pd). Andelen af patienter som ophører med Isatuximab-Pomalidomid-Dexamethason grundet uønskede hændelser var 7,2% og for Pomalidomid-Dexamethason 12,8%.
Efter median follow-up på 52.4 mdr. var median OS 24.6 mdr. vs. 17.7 mdr. HR 0.78 (95% CI 0.59-1.02)(60). Isatuximab er undersøgt til SC brug i IRAKLIA studiet, og der blev ikke fundet forskel i outcome I mellem iv og sc (givet med en særlig on-body injector (OBI)(61).

Godkendt af EMA: Behandlingen er godkendt efter mindst 2 tidligere behandlinger, herunder Lenalidomid og en PI. Regimet blev behandlet i Medicinrådet i 2020 og blev ikke godkendt.

Isatuximab-Pomalidomid-Dexamethason (A)
Inj. Isatuximab 10 mg/kg iv dag 1, 8, 15 og 22 i den første serie, herefter dag 1 og 15 i de efterfølgende serier
Tabl. Pomalidomid 4 mg dagligt dag 1-21
Tabl. Dexamethason 40 mg (20 mg ved alder ≥ 75 år) dag 1, 8, 15 og 22
Se SmPC for profylakse til og retningslinje for infusionsrelateret toksicitet.
Behandlingen gentages hver 4. uge og fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet
Dosis modifikation jf. SmPC.
Tromboseprofylakse.

Dara-Pom-dex (EMA)

I fase III studiet APOLLO blev 304 patienter randomiseret 1:1 til Pomalidomid-Dexamethason +/- Daratumumab(62–64). Patienterne var tidligere behandlet med mediant 2 behandlingslinjer (1-5), og 35% havde højrisiko cytogenetik. Refraktæritet var ens i de 2 grupper, 80% var IMiD refraktære og 47-49% var refraktære overfor PI. 42% var refraktære overfor både PI og Lenalidomid.
Det primære endepunkt var PFS. Efter median 16,9 måneders opfølgning var PFS 12,4 måneder i Daratumumab armen og 6,9 måneder i kontrol gruppen (HR 0,63 (95 % CI 0,47-0,85, P=0,0018). Efter median follow-up på 39.6 mdr. var median OS 34.4 mdr. i interventionsarmen og 23.7 mdr. i standardarmen (HR 0.82 (0.61-1.11), p=0.20).
De mest almindelige bivirkninger ≥ grad 3 var neutropeni (69% i DPd vs 51% i Pd), anæmi (18% i DPd vs. 21% i Pd), trombocytopeni (18% i DPd vs. 19% i Pd).

Godkendt af EMA: Behandlingen er godkendt efter mindst 2 tidligere behandlinger, hvis der ikke er effekt af Lenalidomid i kombination med en PI.

Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason (A)
Inj. Daratumumab 1800 mg sc dag 1, 8, 15 og 22 i serie 1-2, dag 1 og 15 i serie 3-6, herefter dag 1 i de efterfølgende serier
Tabl. Pomalidomid 4 mg dagligt dag 1-21
Tabl. Dexamethason 40 mg (20 mg ved alder ≥ 75 år) dag 1, 8, 15 og 22
Se SPC for profylakse til og retningslinje for infusionsrelateret toksicitet.
Behandlingen gentages hver 4. uge og fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet.
Dosis modifikation jf. SmPC.
Tromboseprofylakse.

Elo-Pom-Dex (EMA, -M)

Eloquent-3 er et fase III studie, hvor 117 patienter blev randomiseret 1:1 til Pomalidomid-Dexamethason +/- Elotuzumab(65,66). Patienterne havde modtaget 2-8 tidligere behandlingslinjer (median 3).62% af patienterne havde modtaget 2-3 linjer og 38% havde modtaget ≥ 4 linjer. Lenalidomid refraktæritet blev set hos 90% i Elotuzumab gruppen og 84% i kontrolgruppen.
Det primære endepunkt var PFS. Efter minimum 45 måneders opfølgning var den mediane PFS 10,3 måneder i Elotuzumab gruppen og 4,7 måneder i kontrolgruppen (HR 0,54 (95 % CI 0,34-0,86, P=0,008)). OS var 29.8 mdr. i Elo-Pom- Dex vs. 17.4 i Pom-Dex armen (HR 0.59 (0.37-0.93). ORR og ≥ VGPR var henholdsvis 53% og 20% i Elotuzumab gruppen og 26% og 9% i kontrolgruppen.
Grad 3 eller 4 bivirkninger blev set hos 57% af patienterne i Elotuzumab gruppen og 60% i kontrolgruppen. De mest almindelige grad ≥ 3 vivirkninger var neutropeni (13% i EPd vs. 27% i Pd), anæmi (10% i EPd vs. 20% i Pd) og hyperglycæmi (8% i EPd vs 7% i Pd). 65% i begge grupper havde infektioner. Infusionsrelaterede reaktioner blev set hos 5% i Elotuzumab gruppen. Uønskede hændelser som førte til behandlingsophør, blev set i 18% i Elotuzumab gruppen og 24% i kontrolgruppen.

Godkendt af EMA: Behandlingen er godkendt efter mindst to tidligere behandlinger, herunder Lenalidomid og en PI. Behandlingen blev behandlet i Medicinrådet i 2020 og blev ikke godkendt.

Elotuzumab-Pomalidomid-Dexamethason (A)
Inj. Elotuzumab 10 mg/kg iv dag 1, 8, 15 og 22 i den serie 1 og 2, herefter 20 mg/kg dag 1 i de efterfølgende serier
Tabl. Pomalidomid 4 mg dagligt dag 1-21
Tabl. Dexamethason 40 mg (20 mg ved alder ≥ 75 år) dag 1, 8, 15 og 22
Se SPC for profylakse til og retningslinje for infusionsrelateret toksicitet.
Behandlingen gentages hver 4. uge og fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet
Dosis modifikation jf. SmPC
Tromboseprofylakse.

Ixazomib-Pomalidomid-Dexametason

Alliance A061202 var et randomiseret fase 2 studie, hvis primære endepunkt var PFS, og med den forventning at PFS i Pom-Dex armen var 6 mdr. og at en stigning heri til 12 mdr. ved tillæg af ixazomib ville være lovende (67). Her rapporteres resultatet af den planlagte interimanalyse. 80 patienter med progression på len-baseret førstelinje behandling blev inkluderet, 3 patienter randomiseret til ixa-armen blev ekskluderet, da de havde modtaget >1 tidligere behandlingslinjer. Alle patienter var anti-CD38 naive og hhv. 93.5% (Pom-Dex armen) vs. 94.9% (Ixa-Pom-Dex armen) havde modtaget PI-baseret behandling som 1. linjebehandling. Flere patienter i Ixa-Pom-Dex armen havde højrisiko cytogenetik og flere havde modtaget ASCT i første linje.
Efter 75% af de krævede events for efficacy analysen var PFS øget ved tillæg af Ixazomib (1-sided stratificeret log rank test =5.83; p= 0.015) og null-hypotesen blev forkastet.
Bivirkninger ≥grad 2 i Ixa-Pom-Dex armen inkluderede neutropeni (71.1% vs 46.2%), lymphopeni (63.2% vs. 35.9%), thrombocytopeni (13.2% vs. 5.1%), anæmi (34.2% and 20.5%), nausea (10.5% vs 5.1%), og diarrhe (21.1% vs 10.3%). Grad 2 perifer neuropati blev set i 23.7% og 17.9% af patienter on IXAPOM-DEX and POM-DEX, respektivt. Der var ingen grad 3 neuropati.
ORR var højere i Ixa-Pom-Dex armen, men ikke signifikant (43.6% vs 63.2%). Median DoR var hhv. 12.3 mdr. vs. 23.7 mdr. Median PFS blev estimeret til 7.5 mdr. (95% CI, 4.8-13.6 mdr.) på Pom-Dex og 20.3 mdr. (95% CI, 7.7- 26.0 mdr.) på Ixa-Pom-Dex efter en median follow-up på 3.1 år (4 mdr-2.2 år).

Ixazomib-Pomalidomid-Dexamethason (A)
Tabl. Pomalidomid 4 mg dag 1-21
Tabl. Ixazomib 4 mg dag 1, 8 og 15
Tabl. Dexamethason 40 mg dag 1, 8, 15 og 22
Behandlingen gentages hver 4. uge
Dosis modifikation jf. SmPC.
Tromboseprofylakse.
Herpes zoster profylakse.

Panobinostat (EMA)

I et fase III studium (PANORAMA 1) blev 768 patienter randomiseret 1:1 til Bortezomib (iv) + Dexamethason +/- Panobinostat/placebo(68,69)**.** Patienterne blev behandlet i 12 cykler (i alt 48 uger) og var tidligere behandlet med 1-3 regimer. Primære effektmål var PFS, som var henholdsvis 11,99 måneder i Panobinostat gruppen og 8,08 måneder i placebogruppen (HR 0,63 (95 % CI 0,52;0,76, p<0,0001). Sekundære effektmål var OS. Median OS var 40,3 måneder i Panobinostat gruppen og 35,8 måneder i placebogruppen (HR 0,94 (95 % CI 0,78-1,14), p=0,54).

Der var ingen forskel i ORR, men dybden af respons var højere i Panobinostat gruppen.

Varigheden af behandling var kortere i Panobinostat gruppen, hvor 34 % af patienterne ophørte med behandlingen på grund af toksicitet (kun 17 % af patienterne i placebogruppen). Grad 3-4 bivirkninger sås hos

96 % og 82 % af patienterne i henholdsvis Panobinostat og placebogruppen. De hyppigste grad 3-4 bivirkninger i Panobinostat gruppen var diarré (25 %), asteni/fatigue (24 %), kvalme (5 %) og opkastning (7 %).

En subgruppe af patienter (i alt 147/19%) fra PANORAMA 1 med mindst to forudgående behandlingsregimer, herunder Bortezomib og en IMiD er analyseret særskilt(70). I subgruppen var median PFS i Panobinostat gruppen sammenlignet med placebogruppen 12,5 måneder (95 % CI, 7,3 - 14,0) vs. 4,7 måneder (95 % CI, 3,7 - 6,1); HR 0,47; 95 % CI, 0,31 - 0,72). Fraktionen af patienter, der opnåede nær komplet remission (nCR) eller CR var mere end fordoblet i Panobinostat gruppen sammenlignet med placebogruppen, 21,9 % (95 % CI, 13,1-33,1) vs. 8,1 % (95 % CI, 3,0-16,8). Der var en trend mod længere varighed af respons i Panobinostat gruppen end i placebogruppen, 11,99 måneder (95 % CI, 9,69-13,37) vs. 6,97 måneder (95 % CI, 4,86-13,40).

Bivirkninger i subgruppen for henholdsvis Panobinostat og placebo var trombocytopeni 68,1 % vs. 44,4 %, og diarré 33,3 % vs. 15,1 %.

Med hensyn til patientkarakteristika i subgruppe analysen var der en skævhed mellem Panobinostat gruppen og placebogruppen med dårligere prognostika hos patienterne i placebo gruppen: Performance status ≥ 1: 44 % i Panobinostat gruppen vs. 61 % i placebo gruppen, andel patienter med RRMM: 47 % i Panobinostat gruppen vs. 58 % i placebo gruppen.

Vurdering af livskvaliteten ved EORTC QLQ-C30 er begrænset af et lavt antal besvarede spørgeskemaer i hver gruppe. Global QoL faldt initialt under behandling i Panobinostat gruppen de første 24 uger, forblev herefter stabil de næste 24 uger og ved 48 uger var der ingen forskel mellem de to grupper(71)**.** Et randomiseret fase 3 studie fandt ingen forbedring i PFS ved tillæg af Vorinostat til Bortezomib(72).

Godkendt af EMA og Medicinrådet til patienter som er behandlet med mindst to forudgående behandlingsregimer, herunder med Bortezomib og et IMiD.

Panobinostat-Bortezomib-Dexamethason (A)
Tabl. Panobinostat 20 mg dag 1, 3, 5, 8, 10 og 12
Inj. Bortezomib 1,3 mg/m² sc. dag 1, 4, 8 og 11
Tabl. Dexamethason 20 mg dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12
Gentages hver 3. uge til i alt 8 serier
Hos patienter med klinisk respons gives yderligere 4 serier af 3 ugers varighed hvor dosis af Bortezomib reduceres til dag 1 og 8, og Dexamethason reduceres til dag 1-2 og 8-9
Dosis modifikation jf. SmPC.
Herpes zoster profylakse.

Bendamustin

Bendamustin er et alkylerende, antineoplastisk middel, hvor virkningen er baseret på krydsbindinger mellem DNA-enkelt- og dobbeltstrenge gennem alkylering. Herved forringes DNA matrixfunktion, syntese og reparation. Bendamustin i kombination med prednisolon er anvendt i en fransk undersøgelse til patienter, der havde refraktær sygdom eller relaps efter tidligere behandling med en alkylator, steroid, bortezomib og IMIDs (enten thalidomid eller lenalidomid). Bendamustin 120-150 mg/m² blev givet dag 1 og 2 i kombination med prednisolon

i doser efter "physician's choice" hver 4. uge. Studiet inkluderede 110 patienter, ORR (≥ partielt respons) var 30%. Median tid til progression og overlevelse var henholdsvis 9,3 og 12,4 måneder(73).
Et engelsk fase II studie med kombination af Bendamustin-Thalidomid-Dexamethason (65 patienter med RRMM) viste en responsrate (>PR) på 42 %, PFS 6,5 måneder og OS 10,6 måneder(74). Studiet blev udført i to trin, hvor patienterne i del 1 blev randomiseret til thalidomid 100 mg dag 1-21, dexamethason 20 mg dag 1, 8, 15 og 22, samt bendamustin enten 60 mg/m^2 eller 100 mg/m^2 dag 1 og 8 i serier på 28 dage. På baggrund af en planlagt interim analyse blev armen med 100 mg/m^2 lukket grundet hæmatologisk toksicitet.

I et fase I/II studie fra 2012 blev 40 patienter med RRMM patienter behandlet med bortezomib 1,0 mg/m^2 dag 1, 4, 8 og 11 i kombination med bendamustin 50, 70 eller 90 mg/m^2 dag 1 og 4 i serier af 28 dage. Bendamustin 90 mg/m^2 i kombination med bortezomib blev vurderet at være den maksimale tolerable dosis. ORR var 48%, median PFS 8,4 måneder og OS 13,3 måneder. Der blev primært set hæmatologisk toksicitet(75). I et andet studie blev 78 patienter med RRMM behandlet med bendamustin 60 (-120) mg/m^2 dag 1 og 2, bortezomib 1,3 mg/ m^2 dag 1, 4, 8 og 11 og prednisolon 100 mg dag 1, 2, 4, 8 og 11. Der var 33 patienter der forud for behandling havde grad 3 eller 4 trombocytopeni og/eller neutropeni og hos disse var PFS 3 måneder og OS 5 måneder. Hos de resterende 45 patienter var PFS 11 måneder og OS 50 måneder(76).

Der foreligger flere mindre studier, hvor bendamustin er forsøgt kombineret med carfilzomib(77), pomalidomid(78) og lenalidomid(79,80) til patienter med RRMM og der blev set PFS på henholdsvis 11,6 måneder, 10-22 måneder og 6,2 måneder. Der blev primært set hæmatologisk toksicitet.

Doseringen af bendamustin er meget varierende i de nævnte studier. Der blev set hæmatologisk toksicitet og specielt ved tre-stofskombinationer og ved forudgående trombocytopeni og/eller neutropeni bør en lavere dosering overvejes. Gives bendamustin udelukkende i kombination med binyrebarkhormon og der er normal hæmatologi ved behandlingsstart kan en højere dosis overvejes.

Bendamustin (C)
Inf. Bendamustin 90 (60-150) mg/m^2 iv dag 1, 2
T. Prednisolon, dosis "physician's choice" (dosis ikke opgivet i studiet)
Gentages hver 4. uge
Dosis modifikation jf. SmPC.

Selinexor-Dex (EMA)

Selinexor er en oral selektiv inhibitor af nuclear exportin (SINE) compound, der specifikt blokerer exportin 1 (XPO1). Når XPO1 hæmmes, tilbageholdes tumor suppressor proteiner i nucleus, hvorved de aktiveres. Det inducerer apoptose i myelomceller, og sparer samtidig normale celler(81).

Der er god oral biotilgængelighed af selinexor, og stoffet metaboliseres primært i leveren uden betydende renal metabolisme.

Selinexor er undersøgt som enkelt-stof behandling (plus dexametason) og i kombination med flere PI.

I fase 1 studiet(82) fik 25 patienter 3-60 mg/m^2 ugl. i 8 eller 10 doser i cykler à 28 dage, og i dosis eskaleringsdelen fik 59 patienter 45 el. 60 mg/m^2 ugl. plus 20 mg dexametason 2 gange ugentlig ligeledes i cykler på 28 dage ELLER 40 el. 60 mg flat dose uden dexametason ugl. i 21-dages cykler. De betydeligste bivirkninger var kvalme (75%), fatigue (70%) og hæmatologiske.

Som enkelt-stof behandling var ORR 4%, men i komination med Dexametason (Selinexor 45 mg/m^2 ugl. plus Dexametason 20 mg x 2 ugl.) var ≥PR 50% (RP2D).

STORM studiet (fase 2)(83,84) er basis for FDA og EMA godkendelsen. Studiet inkluderede 122 penta-exposed patienter (48 quad-refraktære og 31 penta-refraktære patienter, alle triple refraktære). Den testede dosis var Selinexor 80 mg x 2 ugl plus Dexametason 20 mg x 2 ugl. Mediane PL var 7.

Der blev ikke fundet nogen ny toxicitet. ORR (≥PR) var 26%, heraf 2 sCR og hos patienter med high risk cytogenetik (53%) endda 35%. Den mediane varighed af respons var 4.4 mdr., PFS 3.7 mdr. og OS 8.8 mdr.

Der er publiceret QoL data på 80 patienter fra STORM(85). Den mediane sygdomsvarighed af myelomatose var 7.6 år. Ingen oplevede et fald i de første 6 cykler, og patienter med respons på behandlingen havde et mindre fald sammenlignet med non-responders fra baseline til EOT. 18% af patienterne udgik af studiet pga. bivirkninger.

Outcomedata fra 64 patienter fra STORM er sammenlignet med 128 patienter fra MAMMOTH databasen mhp. at sammenligne outcome efter standard-of-care(86). Patienter fra MAMMOTH blev inkluderet hvis de var penta-exposed, triple refraktære og fik anden anti-myelom end Sel-Dex. Patienter behandlet i STORM havde en OS på 10.4 mdr. vs. 6.7 (p=0.043) i MAMMOTH og ORR var 33% vs. 25% (p=0.078).

Godkendt af EMA: Behandlingen er godkendt efter mindst 4 tidligere behandlinger, hvis sygdommen er refraktær overfor mindst 2 PI, to IMiDs og et anti-CD38 rettet antistof og der er sygdomsprogression under sidste behandling.

Sel-Dex (B)
T. Selinexor 80 mg d 1, 3 ugl.
T. Dexametason 20 mg d 1, 3 ugl.
Behandlingen fortsætter indtil progression eller intolerable bivirkninger.

Selinexor-baserede regimer (EMA)

Selinexor er undersøgt i kombination med både Ixazomib, Bortezomib og Carfilzomib.

Selinexor-Ixa-Dex (EMA)

Der findes et enkelt fase 1 studie (66 patienter) med Ixazomib (d1, 8, 15) kombineret med Selinexor 40 eller 60 mg d 1, 3, 8, 10, 15, 17 i cykler af 28 dage eller Selinexor 80 eller 100 mg d 1, 8, 15 og 22. I alle doseringer blev der givet Dexametason 20 mg på behandlingsdage. De betydeligste bivirkninger var gastrointestinale og

hæmatologiske (8 patienter udgik pga. toxicitet). Dette fuldt perorale regime resulterede i en ORR (≥PR) på 22%(87).

Selinexor-Bortezomib-Dex (EMA, M)

I kombination med Bortezomib findes flere studier. I STOMP(88) fik 42 patienter 60, 80 eller 100 mg Selinexor plus Bortezomib 1.3 mg/m^2 plus dexametason 20 mg 1 eller 2 gange ugl i serier af 21 eller 35 dage. Patienterne havde fået 1-11 PL, 50% var PI refraktære. ORR var 61%, 43% for PI refraktære med en PFS på 6 mdr., og ORR 84% for non-PI refraktære (PFS 18 mdr.). Der blev ikke fundet ny toxicitet. RP2D var selinexor 100 mg ugl, Dexametason 40 mg ugl og Bortezomib 1.3 mg/m^2 (i 4 uger) i serier à 35 dage (SVd). Denne dosis blev i BOSTON sammenlignet med Bortezomib og Dexametason, hvor bortezomib de første 8 serier blev givet to gange ugentlig i to af tre uger, herefter en gang ugentlig i 4 uger i serier à 35 dage (Vd) (89). BOSTON er et open-label randomiseret fase III studie, og 402 patienter blev inkluderet. De havde tidligere fået 1-3 behandlingslinjer og 26% var lenalidomid refraktære. Bivirkningerne var primært hæmatologiske og behandlingen resulterede efter en median opfølgning på 29 måneder i en median PFS på 13,2 (95% CI: 11,7-23,4) vs. 9.5 (95% CI: 8,1-10,8) måneder (HR 0,71 (95% CI:0,54-0,93) p=0,006) og en median crossover-justeret OS 36,7 (95% CI: 30,2-NE) vs. 32,8 (95% CI: 25,1-NE) måneder (HR 0,84 (95% CI: 0,60-1,17) p=0,147) i SVd vs. Vd gruppen. Subgruppen af patienter refraktære overfor lenalidomid opnåede længere median PFS (10,2 vs. 7,1 måneder (HR 0,52 (95% CI: 0,31-0,88) p=0,006) og median crossover-justeret OS (26,7 vs.18,6 måneder (HR 0,53 (95% CI: 0,30-0,95) p=0,015) (90). En subgruppe analyse af patienter med højrisiko cytogenetik (35% af patienterne) viste en PFS på 13 vs 8.6 måneder (SVd vs Vd) og ORR 78% vs 58% (SVd vs Vd). For patienter med standard cytogenetik var der ligeledes en fordel ved SVd i forhold til Vd(91). Selinexor blev dosis reduceret i 65% af patienterne i studiet i henhold til dosismodifikation guidelines (median dosis 71,4 mg/uge). Korrekt dosisjustering ud fra guidelines medførte bedre effekt bedømt på PFS (16,6 vs. 9,2 måneder hos de dosisreducerede vs ikke dosisreducerede (HR 0,57 (95% CI: 0,36-0,89)), ORR (81,7% vs. 66,7% (Odds ratio (OR) = 2,24 (95% CI: 1,14-4,40)) og ≥VGPR (51,6% vs. 31,9% (OR = 2,28 (95% CI: 1,23.4,21)), samt reducerede bivirkninger som trombocytopeni, kvalme, fatigue, nedsat appetit, anæmi og diarre. Herudover blev livskvaliteten bedre(92). Triplet kombinationen resulterede i mindre sensorisk neuropati end Vd(93), og i en retrospektiv subgruppe analyse af patienter ≥65 år resulterede kombinationsbehandlingen entydigt i bedre outcome uden flere grad 3 TEAs i den ældre end i den yngre gruppe(94). Hos patienter med CrCl<40 resulterede triplet kombinationen ligeledes i bedre outcome sammenlignet med Vd (PFS 7.6 vs. 4.3 mdr. og ORR 81% vs. 54%)(95).

Godkendt af EMA: Sel-Bor-Dex er godkendt efter mindst én tidligere behandling, og af MR efter 1. tidl. behandling til patienter der ikke skal behandles med CD38-rettet antistof og som er lenalidomid refraktære.

Sel-Bor-Dex (A)
T. Selinexor 100 mg d 1, 8, 15, 22, 29
Inj. Bortezomib 1.3 mg/m^2 d 1, 8, 15, 22
T. Dexametason 20 mg d 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23, 29, 30
Behandlingen gentages hver 5. uge og fortsætter indtil progression eller intolerable bivirkninger.
Dosis modifikation jf. SmPC.

Herpes zoster profylakse.

Selinexor-Carfilzomib-Dex (EMA)

Kombinationen med den irreversible PI Carfilzomib er undersøgt i 2 fase 1 studier. I det første blev RP2D Selinexor 60 mg x 2 ugl, Carfilzomib 20/27 mg x 2 ugl og Dexametason 20 mg x ugl. Studiet inkluderede 21 patienter (2-10 PL), og heraf fik 13 RP2D. Patienter behandlet med denne dosis opnåede en ORR på 38%, heraf 15% med VGPR, og den mediane varighed af respons var 3 mdr.(96). I det andet fase 1 studie blev 32 patienter inkluderet(97). De havde fået 1-8 tidligere linjer (mediant 4), 38% var triplet refraktære og 53% havde højrisiko cytogenetik. Bivirkningerne var primært hæmatologiske, gastrointestinale og fatigue. RP2D blev Selinexor 80 mg, Carfilzomib 56 mg/m^2 og dexametason 40 mg givet ugentligt. Det resulterede i ORR på 78% (heraf 44% VGPR) og en PFS på 15 mdr.

Venetoclax baserede regimer (-EMA)

Der foreligger 8 kliniske studier, der undersøger venetoclax hos patienter med RRMM; 5 fase 1(98–102) (heraf 4 med en fase 2 del(98,100–102)), 2 fase 2(103,104) og 1 fase 3(105).

Der foreligger 5 publicerede fase 1 undersøgelser, hvor sikkerhed og tolerabilitet er undersøgt hos patienter med RRMM. Venetoclax blev givet enten alene eller i kombination med dexametason eller dexametason og bortezomib.
Kumar publicerede det første fase 1 studie hos 66 tungt behandlede RRMM patienter, hvor 61% var dobbelt-refraktære. Den samlede respons rate var 21% hos alle patienter, hos patienter med t(11:14) var responsraten 40 %, heraf 14% CR eller sCR, og 13% med VGPR. Median tid til progression var 6,6 måneder i gruppen med t(11:14). Der var relativt få bivirkninger(99). I et fase 1b/2 studie undersøgte Moreau venetoclax i kombination med bortezomib og dexamethason(100). I studiet indgik 66 patienter med progression af myelomatose (mediant 3 tidligere behandlinger). Der var relativt få bivirkninger. Den samlede responsrate var 67%, heraf 20% med CR eller sCR, og 23% med VGPR. Median tid til progression var 9,7 måneder. Kun en lille del af patienterne i studiet havde t(11;14), men der blev fundet en samlet responsrate på 78% hos disse. Der blev generelt fundet højere respons hos patienter med kraftig ekspression af BCL2.
I et nyere studie blev Venetoclax undersøgt i kombination med hhv. Daratumumab og Daratumumab-Bortezomib hos i alt 48 patienter(98). Det var en blandet population med 1-8 PL, mediant 2.5 i VenDd gruppen. Patienter der fik VenDd var alle t(11;14) positive og VenDVd blev givet til en cytogenetisk uselekteret gruppe. VenDd gruppen opnåede ≥VGPR hos 96% (heraf 58% CR) og ≥VGPR i VenDVd var 79%. Efter median 21 måneders follow-up var hverken median PFS eller DOR nået i nogen af armene. Behandlingen var veltålt og de fleste bivirkninger hæmatologiske og gastrointestinale.
Det 4. fase 1 studie inkluderede 51 t(11;14) positive patienter i et fase 1/2 forsøg(101). Alle var tidligere PI og IMiD eksponerede, og alle fik Ven-Dex. ORR var 60%/48% efter mediant ca. 20 mdr. FU. ≥VGPR blev opnået hos hhv. 30%/36%, og TTP var ca. 12 mdr. i begge grupper. Der var ikke nogen nye bivirkninger.
Senest er undersøgt en kombination af venetoclax, atezolizumab og cobimetinib i et open-label fase Ib/II studie(102) hos 21 (ate-cobi-ven) og 22 (cobi-ven) R/R patienter tidligere behandlet med 3-5 linjer. For

tripletkombinationen var ORR 28%, dvs. 6 patienter, heraf 5 med t(11;14). 1 patient fik VGPR, øvrige PR. Efter median opfølgning på 14 mdr. var PFS og OS 3.5 mdr. (95% CI, 2.1–4.6) og 22.0 mdr. (95% CI, 14.3–NE). For cobi-ven kombinationen var ORR 27%, dvs. 6 patienter, heraf 2 med t(11;14) (CR og PR). Efter median opfølgning på 14 mdr. var PFS og OS 4.2 mdr. (95% CI, 1.9–5.8) og 12.4 mdr. (95% CI, 8.0–26.9).

BELLINI studiet (ClinicalTrials.gov nummer NCT02755597) er et placebo-kontrolleret fase III studie med venetoclax eller placebo i kombination med Bortezomib og Dexametason(105). I BELLINI deltog 291 patienter, hvoraf 13% var t(11;14) positive. Kombinationsbehandling med venetoclax var overlegent sammenlignet med placebo i forhold til behandlingseffekt (responsrate 82% vs. 68%, heraf ≥VGPR 59% vs. 36%), median PFS 22.4 mdr. vs. 11.5 mdr. og MRD negative rate 13.4% vs. 1%. Efter median FU på 45.6 mdr. var mOS ikke nået i nogen af grupperne. mPFS var 23.5 mdr. vs. 11.4 mdr. (Ven vs. placebo)(106).
Der var imidlertid dobbelt så mange dødsfald i venetoclax gruppen (21.1% vs. 11.3%) med en signifikant HR på 2.03 (95%CI 1.04-3.94), medførende bedre OS i placebogruppen. Dødsfaldende i Ven-gruppen fandtes primært i patienter uden t(11;14) og var betinget af infektioner, foreneligt med de kendte hæmatologiske bivirkninger, primært neutropeni.

Venetoclax givet alene eller i kombination med anden anti-myelom behandling er således effektivt, primært i subgruppen med t(11;14) og det anbefales at give antibakteriel profylakse og monitorere knoglemarvsfunktionen nøje pga. en tilsyneladende øget risiko for alvorlige infektioner under venetoclax behandling.

Venetoclax-Dexamethason (B)
T. Venetoclax 400-800 mg dagligt
T. Dexamethason 20 mg d 1, 8, 15 og 22
Evt. antibakteriel profylakse

Venetoclax-Dexamethason-Bortezomib (A)
T. Venetoclax 800 mg dagligt
T. Dexamethason 20 mg d 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12
Inj. Bortezomib 1.3 mg/kg d 1, 4, 8, 11
Herpes zoster profylakse
Evt. antibakteriel profylakse

Melflufen/Melphalan flufenamid (EMA)

Effekt og sikkerhed af melphalan flufenamide (melflufen) i kombination med dexamethason er undersøgt i fase 2 studiet HORIZON(107). Patienterne i studiet havde modtaget median 5 tidligere behandlinger.
OCEAN(108,109) er et fase III studie, hvor 246 patienter blev randomiseret til Melflufen 40 mg dag 1 i kombination med dexamethason 40 mg ugentlig i serier på 28 dage og 249 patienter til Pomalidomid 4 mg og dexamethason 40 mg ugentlig i serier på 28 dage. Patienterne havde median modtaget 3 tidligere behandlinger. Mere end 99% var revlimid refraktære og 14% var triple-refraktære.

I Melflufen gruppen opnåede 3% CR, 9% VGPR og 20% PR, og i Pomalidomid gruppen 1% CR, 7% VGPR og 18% PR.
Efter median follow-up på 15,5 måneder i melflufen gruppen og 16,3 måneder i pomalidomid gruppen var den mediane PFS henholdsvis 6,8 måneder og 4,9 måneder (HR: 0,79 (95% CI 0,64-0,98; p=0,032)). Den mediane OS var 19,8 måneder i Melflufen gruppen og 25 måneder i Pomalidomid gruppen efter en median opfølgning på 19,8 måneder og 25,0 måneder. Post-hoc analyser har vist at patienter i Melflufen gruppen som progredierer mindre end 36 måneder efter HDT har en dårligere median OS på 15,7 måneder (95% CI: 11,9-20,5, n=100) sammenlignet med 28,7 måneder (95% CI: 20,2-34,1; n=101) i Pomalidomid gruppen, mens patienter som ikke har modtaget HDT eller progredierer mere end 36 måneder efter HDT har en median OS på 23,6 måneder (95% CI: 18,9-28,0, n=145) i Melflufen gruppen og 19,8 måneder (95% CI: 12,6-26,5; n=148) i Pomalidomid gruppen(110).
De mest almindelige grad 3 og 4 bivirkninger var trombocytopeni (63% vs. 11%), neutropeni (54% vs. 41%) og anæmi (43% vs. 18%). Andelen som ophørte behandling grundet uønskede hændelser var 26% i Melflufen gruppen og 22% i Pomalidomid gruppen.

Godkendt af EMA: Melflufen er godkendt til brug efter minimum 3 tidligere behandlingslinjer inkl. et IMiD, en PI og et CD38 rettet antistof, og varigheden af et evt. HDT-forløb skal være mindst 36 mdr. Der skal være progression under sidste behandling.
Melflufen er pga. overdødelighed ikke længere godkendt af FDA.

Melflufen-Dexamethason (A)
Inj. Melflufen 40 mg iv dag 1 (30 mg ved vægt<60 kg)
Tabl. Dexamethason 40 mg (20 mg ved alder ≥ 75 år) dag 1, 8, 15 og 22
Infektionsprofylakse bør overvejes nøje.

Behandlingen gentages hver 4. uge og fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet

Belantamab Mafodotin monoterapi (EMA)

Belantamab mafodotin (Belamaf) er undersøgt i fase 1 studiet DREAMM-1 og der foreligger nu fase 2 studiet DREAMM-2(111,112). Patienter kunne inkluderes hvis de havde modtaget >3 tidligere behandlinger og var refraktær overfor et IMiD og en PI, samt refraktær og/eller intolerant for CD-38 antistof. 196 patienter blev randomiseret til 2,5 eller 3,4 mg/kg iv hver 3. uge. Ved den primære analyse opnåede 31% respons i gruppen behandlet med 2,5 mg/kg og 34% i gruppen der modtog 3,4 mg/kg, mens SAE blev set hos 40% i 2,5 mg/kg gruppen hos 47% i 3,4 mg/kg gruppen. Patienterne som blev behandlet med 2,5 mg/kg havde modtaget median 7 (3-21) tidligere behandlinger og 27% havde højrisiko cytogenetik. I gruppen opnåede 19% >VGPR og 13% PR. Efter 13 måneders opfølgning var median PFS 2,8 måneder (95% CI: 1,6-3,6) og median OS 13,7 måneder (95% CI: 9,9-NR). Infusionsrelaterede bivirkninger blev set hos 21% og 85% var grad 1 og 2. Keratopati (ændringer i corneas epithel ved øjenundersøgelse) forekom hos 72% og ophør af behandling grundet keratopati var 1% og pga. påvirket syn 2%, mens 47% fik udskudt behandlingen og 25% blev dosisreduceret pga. keratopati. Andre hyppige bivirkninger grad > 3 var trombocytopeni (22%), anæmi (21%),

neutopeni (11%), lymfopeni (13%) hypercalcæmi (7%) og pneumoni (6%). Der var 9% af patienterne som ophørte med behandling pga. bivirkninger.

I fase 3 studiet DREAMM-3 blev 325 patienter randomiseret 2:1 til Belantamab mafodotin eller Pomalidomid-dexametason. Patienterne var tidligere behandlet med mindst 2 linjer, herunder Lenalidomid og en PI. Efter median follow-up på 11.5 mdr. i interventionsarmen var median PFS 11.2 mdr. for Belantamab mafodotin vs. 7.0 mdr. i Pomalidomid-dexametason armen (HR 1.03(0.72-1.47), p=0.56)(113).

Belantomab Mafodotin (A)

Inf. Belantamab Mafodotin 2,5 mg/kg

Behandlingen gentages hver 3. uge og fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet

Godkendt af EMA: Behandlingen er indiceret som monoterapi til patienter som har modtaget mindst fire tidligere behandlinger og er refraktær for minimum et IMiD, en PI og et CD38-antistof og hvor sygdommen er forværret siden sidste behandling

Belantamab Mafodotin-Pom-Dex (EMA)

Kombinationen af Belantamab Mafodotin-Pom-Dex vs. Pom-Vel-Dex blev evalueret i DREAMM-8, et randomiseret fase 3 studie, der inkluderede 302 patienter, der tidligere var behandlet med lenalidomid og havde modtaget mindst én tidligere behandlingslinje(114). Data fra den planlagte interimanalyse i januar 2024 efter median follow-up på 21.8 mdr. viste 12 mdr. estimeret PFS 71% (95% CI, 63-78) sammenlignet med 51% (95% CI, 42-60) for PVd (HR for progression eller død 0.52; 95% CI, 0.37 to 0.73; P<0.001). Responsdybden var bedre i BPd-gruppen (MRD-neg 24% vs. 5%).

Grad 3 eller højere bivirkninger forekom hos 94 % af patienterne i BPd-gruppen og hos 76 % af dem i PVd-gruppen. Okulære hændelser forekom hos 89 % af patienterne som fik BPd (grad 3 eller 4: 43%) og hos 30% af dem, der fik PVd (grad 3 eller 4 i 2%).Okulære hændelser i BPd-gruppen blev behandlet med belantamab mafodotin-dosisreduktion (median dose intensity på 52,5%). Okulære hændelser førte til seponering af behandlingen hos 9 % af patienterne i BPd-gruppen og hos ingen patienter i PVd-gruppen.

PRO fra EORTC QLQ-C30 viste ingen klinisk betydningsfulde forskelle fra beaseline i nogen af grupperne(115).

Belantomab Mafodotin-Pomalidomid-Dexametason (A)

Inf. Belantamab Mafodotin 2,5 mg/kg D1C1, herefter 1,9 mg/kg på dag 1 i hver cyklus.

T. Pomalidomid 4 mg d 1-21

T. Dexametason 40 mg d 1, 8, 15, 22

Herpes zoster og tromboseprofylakse

Behandlingen gentages hver 4. uge og fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet

Belantamab Mafodotin-Bor-Dex (EMA)

Afsnittet forventes opdateret efter MR behandling af aktuel ansøgning på basis af DREAMM-7 (jan 2026).

I DREAMM-7(116) blev 494 patienter randomiseret til at modtage BVd (243 patienter) eller DVd (251 patienter). Ved en median opfølgning på 39,4 måneder (interval 14,6-42,9) var median PFS 36,6 måneder (95 % CI 28,4-ikke nået) i BVd-gruppen og 13,4 måneder (95 % CI 11,1-17,5 mdr.) i DVd-gruppen (HR for sygdomsprogression eller død: 0,41; 95 % CI, 0,31 til 0,53; P<0,001). Median OS var NR i begge grupper. mPFS2 var NR i BVd vs. 33.4 mdr. for DVd. Samlet overlevelse efter 18 måneder var 84% i BVd-gruppen og 73% i DVd-gruppen. En analyse af den gennemsnitlige responsvarighed favoriserede BVd frem for DVd (P<0,001). CR eller bedre plus MRD-negativ status opstod hos 25 % af patienterne i BVd-gruppen og 10% af dem i DVd-gruppen. Grad 3 eller mere bivirkninger forekom hos 95 % af patienterne i BVd-gruppen og 78% af dem i DVd-gruppen. Okulære hændelser var mere almindelige i BVd-gruppen end i DVd-gruppen (79% vs. 29%); sådanne hændelser blev behandlet med dosisændringer og påvirkning af synsstyrken svandt oftest.

Behandlingen er ikke godkendt af EMA.

Belantomab Mafodotin-Bortezomib-Dexametason (A)

Inf. Belantamab Mafodotin iv 2,5 mg/kg d 1

Inj. Bortezomib sc 1,3 mg/m2 d 1, 4, 8, 11

T. Dexametason 20 mg d 1,2, 4, 5, 8,9 11, 12

Herpes zoster profylakse

Behandlingen gentages hver 3. uge og fortsættes til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet

Teclistamab (EMA, M)

MajesTEC-1 er et fase 1-2 studie(117). Teclistamab blev administreret intravenøst eller subcutant i forskellige doseringer med henblik på at finde RP2D(118). Den anbefalede fase 2 dosis blev givet subcutant startende med 0,06 mg/kg, så 0,3 mg/kg og herefter 1,5 mg/kg en gang om ugen. Der blev inkluderet 165 patienter, som mediant havde modtaget 5 tidligere behandlinger og 77,6% var refraktære for IMiD, PI og anti-CD-38-antistof. Efter median opfølgning på 14,1 måneder havde 39,4% opnået ≥CR og blandt disse var 46% MRD negative. Efter median opfølgning på 22,8 måneder var median PFS 11,3 måneder (95% CI: 8,8-16,4) og OS 21,9 måneder (95% CI: 15,1-NE)(119). CRS blev set hos 72,1%, men de fleste var grad 1 og 2 (grad 3 0,6% og ingen grad 4). Hyppige grad ≥3 bivirkninger var neutropeni (64,2%), trombocytopeni (21,2%) og infektion (44,8%). Neurotoksicitet forekom hos 14,5% og ICANS hos 3,0% (alle grad 1-2). Bedømt ud fra spørgeskemaerne EQ-5D og EORTC QLQ-C30 oplevede patienterne forbedring i HRQL under studiet(120).

Godkendt af EMA og medicinrådet: Behandlingen er indiceret som monoterapi til patienter som har modtaget mindst tre tidligere behandlinger inklusiv et IMiD, en PI og et CD38-antistof og som har sygdomsprogression på den seneste behandling, samt er i PS 0-1.

Teclistamab (A)

Inj. Teclistamab sc 0,06 mg/kg dag 1, 0,3 mg/kg dag 3 og 1,5 mg/kg dag 5 i uge 1, herefter gentages behandlingen ugentligt. Overvej hos patienter med CR eller bedre i mindst 6 måneder at reducere doseringshyppigheden til 1,5 mg/kg sc hver 2. uge.
Se SmPC for profylakse til og retningslinje for CRS.
Behandling til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet.
Dosis modifikationer jf. SmPC.
Se bilag for infektionsprofylakse.

Elranatamab (EMA, -M)

I fase 2 studiet MagnetisMM-3 blev 123 patienter behandlet med subcutan elranatamab 76 mg ugentligt i serier på 28 dage efter to step-up doser på 12 mg dag 1 og 32 mg dag 4 i serie 1(121). Patienter som opnåede ≥PR i mindst to måneder, modtog efter seks serier behandling hver anden uge. Patienter havde mediant modtaget 5 tidligere behandlinger og 96,7% var refraktære for IMiD, PI og anti-CD-38-antistof. Efter median opfølgning på 28,4 måneder havde 37,4% ≥CR. Median PFS var 17,2 måneder (95% CI: 9,8-NE) og median OS 24,6 måneder (95% CI: 13,4-NE). CRS blev set hos 57,7% og alle var grad 1-2. De hyppigste grad ≥3 bivirkninger var neutropeni (49,6%), infektion (42,3%) og anæmi (37,4%). ICANS forekom hos 4,9% (alle grad 1-2). Bedømt på spørgeskemaerne EQ-5D og EORTC QLQ-C30 var HRQL uændret eller bedre under studiet. (122,123).

Godkendt af EMA: Behandlingen er indiceret som monoterapi til patienter som har modtaget mindst tre tidligere behandlinger inklusiv et IMiD, en PI og et CD38-antistof og som har sygdomsprogression på den seneste behandling.

Elranatamab (A)

Inj. Elranatamab sc 12 mg dag 1 og 32 mg dag 4 i uge 1, efterfulgt af en fuld behandlingsdosis på 76 mg ugentligt fra uge 2-24. Fra uge 25 gives behandlingen hver anden uge hvis patienten har opnået respons.
Se SmPC for profylakse til og retningslinje for CRS.
Behandling til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet.
Dosis modifikationer jf. SmPC.
Se bilag for infektionsprofylakse.

Talquetamab (EMA, -M)

MonumenTAL-1 er et fase 1-2 studie(124,125). Patienterne blev i fase 1 behandlet med forskellige doseringer af talquetamab intravenøst og subcutan. I fase 2 blev patienterne opdelt i 3 kohorter (A, B og C). Alle

patienterne var TCE og havde modtaget mindst tre tidligere behandlinger. Patienterne i kohorte B var tidligere behandlet med T-celleterapi i form af CAR-T eller bispecifikke antistoffer mod BCMA, mens patienterne i kohorte A og C ikke havde modtaget dette. Patienterne i kohorte A og B blev behandlet med talquetamab 400 mikrogram/kg subcutan hver uge og i kohorte C fik patienterne 800 mikrogram/kg subcutan hver anden uge. Patienterne havde mediant modtaget 5-6 tidligere behandlinger.

Der blev inkluderet 145 patienter i kohorte C, hvor patienterne modtog 800 mikrogram/kg talquetamab subcutan hver anden uge. Patienterne var median 63,9 år, 25,5% havde højrisiko cytogenetik, 52% havde modtaget >4 tidligere behandlinger og henholdsvis 69% og 24% var tripple- og penta-class refraktære. Ved median opfølgning på 12,7 måneder var den mediane PFS 14,2 måneder (95% CI: 9,6-NE) og den mediane OS endnu ikke nået, men henholdsvis 6 og 12-måneders overlevelsesrater er 85,2% (95% CI: 78,2-90,1) og 77,4% (95% CI: 69,1-83,7).

Der blev inkluderet 143 patienter i kohorte A, som blev behandlet med talquetamab 400 mikrogram/kg subcutan hver uge. Henholdsvis 74% og 29% var tripple- og penta-class refraktære. Ved median opfølgning på 14,9 måneder var ORR 74% og median PFS 7,5 måneder.

Der blev inkluderet 70 patienter som tidligere havde modtaget T-celle terapi, hvoraf 50 havde fået CAR-T, 25 bispecifikke antistoffer og 5 patienter begge. Der var 63% af patienterne som var <65 år, 93% havde fået ≥4 tidligere behandlinger, 34% havde højrisiko cytogenetik og henholdsvis 83% og 41% var tripple- og penta-class refraktære. Median varighed af respons var for patienter tidligere behandlet med CAR-T 12,3 måneder (95% CI: 4,8-NE), hvilket svarer til de 12.3 måneder (95% CI: 6,5-NE) som blev set i hele gruppen, mens den var kortere på 6,5 måneder (95% CI: 1,9-NE) hos patienter som tidligere havde fået bispecifikke antistoffer mod BCMA. Der blev ligeledes set lavere ORR på 52,2% for gruppen som havde modtaget bispefikke antistoffer mod BCMA versus 72,9% og 65,7% hos patienter som var behandlet med CAR-T og hele gruppen(126).

De hyppigste bivirkninger var CRS (79%, 75% og 77%), hud-relaterede bivirkninger (56%, 71% og 69%), negle-relaterede bivirkninger (54%, 53% og 61%) og smagsforstyrrelser (50%, 48% og 61%) i kohorte A, C og B. De fleste var grad 1-2 og håndterbare. ICANS forekom hos henholdsvis 11%, 11% og 3% af patienterne. Grad 3-4 infektioner blev set hos 22% i kohorte A, 16% i kohorte C og 26% i kohorte B.

Godkendt af EMA: Behandlingen er indiceret som monoterapi til patienter som har modtaget mindst tre tidligere behandlinger inklusiv et IMiD, en PI og et CD38-antistof og som har sygdomsprogression på den seneste behandling.

Talquetamab (A)

Inj.Talquetamab hver uge:
Inj.Talquetamab sc 0,01 mg/kg sc dag 1, 0,06 mg/kg dag 3 og 0,4 mg dag 5 i uge 1, herefter 0,4 mg/kg hver uge.
Inj.Talquetamab hver anden uge:
Inj.Talquetamab sc 0,01 mg/kg sc dag 1, 0,06 mg/kg dag 3, 0,4 mg dag 5 og 0,8 mg dag 7 i uge 1, herefter 0,8 mg/kg hver anden uge

Se SmPC for profylakse til og retningslinje for CRS.
Behandling til sygdomsprogression eller intolerabel toksicitet.
Dosis modifikationer jf. SmPC.
Se bilag for infektionsprofylakse.

Ciltacabtagene autoleucel (EMA, M)

Cilta-cel i +2. linje (A):

Cilta-cel er undersøgt i et open-label randomiseret fase 3 studie, CARTITUDE-4, som sammenligner cilta-cel med lægens valg (*physician's choice* [*PC*]) hvor 87% af patienterne fik DaraPomDex og 13% fik PomBorDex. Behandling med cilta-cel kan forbedre både PFS og OS sammenlignet med *PC* (i CARTITUDE-4) og med CarDex (via indirekte sammenligning). Effekten på PFS i CARTITUDE-4 var HR: 0,29 (95 % CI 0,22; 0,39), mens 2-års PFS-rate er hhv. 64,3 % for cilta-cel og 31,4 % for *PC*. Effekten på OS i CARTITUDE-4 var HR: 0,55 (95 % CI 0,39; 0,79), mens 2-års OS-rate var hhv. 78,8 % for cilta-cel og 66,2 % for *PC*. Opfølgningstiden var 33,6 måneder(127).

Medicinrådet anbefaler ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) til patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, 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. Alle danske patienter vurderes aktuelt på en national MDT forud for behandling.

Cilta-cel i +4. linje (A):

Ciltacabtagene autoleucel er undersøgt i fase 1b/2 studiet CARTITUDE-1(128–130). En enkelt cilta-cel infusion (0,75 CAR-T celler/kg) blev administreret 5-7 dage efter lymfocytdepletering. Patienter kunne inkluderes, hvis de havde PS 0-1 og havde modtaget $\geq$3 tidligere behandlinger eller var dobbelt refraktære overfor PI og IMiD, samt var behandlet med PI, IMiD og anti-CD-38 antistof. De 97 patienter der modtog behandlingen havde mediant fået 6 tidligere behandlinger, 88% var tripple-class refraktære og 42% var penta-drug refraktære. Efter opfølgning på median 27,7 måneder havde 98% opnået ORR og 83% opnået sCR. Efter median opfølgning på 33,4 måneder var median PFS 34,9 måneder (95% CI: 25,2-NE) og median OS var endnu ikke nået, men med en 36 måneders OS rate på 62,9%(131). Cytokine release syndrome blev set hos 95% og 4% var grad 3+4. CAR-T-celle neurotoxicitet forekom hos 21% og 9% var grad 3+4. Andre hyppige grad $\geq$3 bivirkninger var neutropeni (95%), anæmi (68%), trombocytopeni (60%) og lymfopeni (50%).

Der blev set et forbigående fald i livskvalitet efter infusion af produktet og herefter en general forbedring i livskvaliteten(130–132).

Behandlingen er indiceret som monoterapi til patienter som har modtaget mindst tre tidligere behandlinger inklusiv et IMiD, en PI og et CD38-antistof og som har sygdomsprogression på den seneste behandling. Behandlingen er godkendt af Medicinrådet til samme indikation under forudsætning af PS 0-1. Alle danske patienter vurderes aktuelt på en national MDT forud for behandling.

CTD

Der findes flere forskellige publiceerede regimer med Thalidomid og Cyclofosfamid. I en retrospektiv opgørelse blev 71 patienter med relaps eller refraktær sygdom behandlet med Thalidomid po i stigende doser på 200-800 mg dagligt, Cyclofosfamid po 50 mg dagligt og Dexamethason po 40 mg dag 1-4 hver 3. uge. Der var 2% som opnåede CR og 55% PR. 2-års PFS og OS var henholdsvis 57% og 66%. De hyppigste bivirkninger var obstipation (24%), somnolens (18%), fatigue (17%), infektion (13%) og tromboembolier (7%)(133).

CTD (B)

T. Cyklofosfamid 50 mg d 1-21
T. Thalidomid 200-800 mg d 1-21
T. Dexamethason 40 mg d 1-4

VDT-PACE

Der foreligger et retrospektiv studie fra Mayo Clinic(134), hvor de identificerede 141 patienter behandlet med VDT-PACE. Behandlingsregimet bestod af bortezomib 1 mg/m2 sc dag 1, 4, 8 og 11, dexamethason 40 mg po dag 1, 2, 3 og 4, thalidomid 200 mg po nocte dagligt, samt kontinuerlig iv infusion af cisplatin 10 mg/m2, doxorubicin 10 mg/m2, cyklofosfamid 400 mg/m2 og etoposid 40 mg/m2 dag 1-4. Cisplatin, cyklofosfamid og etoposid blev blandet i 1000 ml 0,9% NaCl og givet som infusion over 24 timer. Doxorubicin blev givet separat i 250 ml 0,9% NaCl over 24 timer. Der var mulighed for dosismodifikation. Behandlingen blev givet via CVK under indlæggelse og med fluconazol, levofloxacin, aciclovir og pneumpocysteprofylakse under neutropeni, samt sc PEG filgrastim dag 6, protonpumpe hæmmer og lavmolekylært heparin. Behandlingen blev givet med intervaller på 4-6 uger når neutrofile >1 x10^9/L og trombocytter > 100 x10^9/L. Patienterne var mediant 56,5 (31,9-73,4) år og havde median modtaget 4 (1-14) behandlingslinjer. Der var 52% med højrisiko cytogenetik og 74,5% var refraktære for både PI og IMiD. Det bedste respons under behandling var for 10,3 % $\geq$ VGPR og for 44,1% PR. Efter en median opfølgning på 60,5 måneder var den estimerede mediane PFS 3,1 måneder (95% CI: 1,9-3,9) og estimerede mediane OS 8,1 måneder (95% CI: 6,2-9,9). Neutropen feber og nyrepåvirkning blev set hos henholdsvis 36,9% og 14,8% efter serie 1. OS var kortere hos patienter som udviklede neutropen feber eller som havde mere end en genindlæggelse. Regimet anbefales brugt som led i salvage behandling, dvs. bridging.

VDT-PACE (C)

Inf. Cisplatin 10mg/m2/dag indløb over 24 timer dag 1-4
Inf. Doxorubicin 10mg/m2/dag indløb over 24 timer dag 1-4
Inf. Cyklofosfamid 400mg/m2/dag indløb over 24 timer dag 1-4
Inf. Etoposid 40mg/m2/dag indløb over 24 timer dag 1-4
Inj. Bortezomib sc 1.0 mg/m2 d 1, 4, 8, 11
Tbl. Thalidomid 50 mg dagligt (kan øges til 100 mg)
Tbl. Dexamethason 40 mg dag 1-4

Infektionsprofylakse
Gentages med 4 – 6 uger mellemrum afhængig af bivirkninger og knoglemarvsregeneration

Patientværdier og – præferencer

Hvor der er tilgængelige data er QoL relaterede problemstillinger adresseret under det enkelte studie i litteraturgennemgangen.

Rationale

Hos patienter med relaps/progression af myelomatose foreligger en række behandlingsmuligheder fra en gentagelse af den primære behandling til valg af et andet regime. Denne rekommandation skal ses som en anbefaling for størstedelen af myelomatose patienter med relaps/progression efter primær behandling. Der kan være individuelle hensyn som den behandlende læge må tage.

Bemærkninger og overvejelser

NA.

4. Referencer

1. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, m.fl. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia. september 2006;20(9):1467–73.
2. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, m.fl. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. august 2016;17(8):e328–46.
3. Chow AWS, Lee CHS, Hiwase DK, To LB, Horvath N. Relapsed multiple myeloma: who benefits from salvage autografts? Intern Med J. februar 2013;43(2):156–61.
4. Cook G, Williams C, Brown JM, Cairns DA, Cavenagh J, Snowden JA, m.fl. High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. juli 2014;15(8):874–85.
5. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, m.fl. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 1. marts 2021;32(3):309–22.
6. Giralt S, Garderet L, Durie B, Cook G, Gahrton G, Bruno B, m.fl. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. december 2015;21(12):2039–51.
7. Gregersen H, Peceliunas V, Remes K, Schjesvold F, Abildgaard N, Nahi H, m.fl. Carfilzomib and dexamethasone maintenance following salvage ASCT in multiple myeloma: A randomised phase 2 trial by the Nordic Myeloma Study Group. Eur J Haematol. januar 2022;108(1):34–44.
8. Hagen PA, Stiff P. The Role of Salvage Second Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Relapsed Multiple Myeloma. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. marts 2019;25(3):e98–107.
9. Baertsch MA, Schlenzka J, Hielscher T, Raab MS, Sauer S, Merz M, m.fl. Salvage autologous transplant in relapsed multiple myeloma: long-term follow-up of the phase 3 GMMG ReLApsE trial. Blood. 17. april 2025;145(16):1780–7.
10. Nielsen LK, Schjesvold F, Möller S, Guldbrandsen N, Hansson M, Remes K, m.fl. Health-related quality of life and quality-adjusted progression free survival for carfilzomib and dexamethasone maintenance following salvage autologous stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma: a randomized phase 2 trial by the Nordic Myeloma Study Group. J Patient-Rep Outcomes. 5. februar 2024;8(1):15.
11. Michaelis LC, Saad A, Zhong X, Le-Rademacher J, Freytes CO, Marks DI, m.fl. Salvage second hematopoietic cell transplantation in myeloma. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. maj 2013;19(5):760–6.
12. Botta C, Ciliberto D, Rossi M, Staropoli N, Cucè M, Galeano T, m.fl. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. Blood Adv. 28. februar 2017;1(7):455–66.
13. Maiese EM, Ainsworth C, Le Moine JG, Ahdesmäki O, Bell J, Hawe E. Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. Clin Ther. marts 2018;40(3):480-494.e23.
14. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20. april 2017;35(12):1312–9.

15. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, White D, Benboubker L, Cook G, m.fl. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. Haematologica. december 2018;103(12):2088–96.
16. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, m.fl. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. Leukemia. juli 2020;34(7):1875–84.
17. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, m.fl. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 6. oktober 2016;375(14):1319–31.
18. Kaufman JL, Usmani SZ, San-Miguel J, Bahlis N, White DJ, Benboubker L, m.fl. Four-Year Follow-up of the Phase 3 Pollux Study of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). Blood. 13. november 2019;134(Supplement_1):1866.
19. Sonneveld P, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, m.fl. Overall Survival With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (CASTOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 22. november 2022;JCO2102734.
20. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, m.fl. Overall Survival With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (POLLUX): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10. marts 2023;41(8):1590–9.
21. Mateos MV, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, m.fl. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol. maj 2020;7(5):e370–80.
22. Usmani SZ, Mateos MV, Hungria V, Iida S, Bahlis NJ, Nahi H, m.fl. Greater treatment satisfaction in patients receiving daratumumab subcutaneous vs. intravenous for relapsed or refractory multiple myeloma: COLUMBA clinical trial results. J Cancer Res Clin Oncol. februar 2021;147(2):619–31.
23. Manier S, Lambert J, Hulin C, Macro M, Laribi K, Araujo C, m.fl. Safety and efficacy of a dexamethasone-sparing regimen with daratumumab and lenalidomide in patients with frailty and newly diagnosed multiple myeloma (IFM2017-03): a phase 3, open-label, multicentre, randomised, controlled trial. Lancet Oncol. oktober 2025;26(10):1323–33.
24. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, Nooka AK, Estell JA, Barreto W, m.fl. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. august 2020;20(8):509–18.
25. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, m.fl. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 25. august 2016;375(8):754–66.
26. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, m.fl. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. Haematologica. december 2018;103(12):2079–87.
27. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, m.fl. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 8. januar 2015;372(2):142–52.
28. Stewart AK, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, m.fl. Health-Related Quality-of-Life Results From the Open-Label, Randomized, Phase III ASPIRE Trial Evaluating Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10. november 2016;34(32):3921–30.

29. Dimopoulos MA, Coriu D, Delimpasi S, Špička I, Upchurch T, Fang B, m.fl. A.R.R.O.W.2: once- vs twice-weekly carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. Blood Adv. 8. oktober 2024;8(19):5012–21.
30. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, m.fl. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 28. april 2016;374(17):1621–34.
31. Richardson PG, Kumar SK, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, m.fl. Final Overall Survival Analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III Trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 1. august 2021;39(22):2430–42.
32. Leleu X, Masszi T, Bahlis NJ, Viterbo L, Baker B, Gimsing P, m.fl. Patient-reported health-related quality of life from the phase III TOURMALINE-MM1 study of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone versus placebo-lenalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. Am J Hematol. august 2018;93(8):985–93.
33. Ramasamy K, Bahlis NJ, Kumar SK, Kumar A, Cranmer H, Wang B, m.fl. Adjusting for subsequent therapies in the TOURMALINE-MM1 study shows clinically meaningful improvement in overall survival with addition of ixazomib to lenalidomide and dexamethasone. Haematologica. 1. august 2024;109(8):2585–93.
34. Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, Chen C, Zichlin ML, Brun A, m.fl. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. Cancer. 15. oktober 2018;124(20):4032–43.
35. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, Moreau P, Palumbo A, San-Miguel J, m.fl. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. Br J Haematol. september 2017;178(6):896–905.
36. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, Moreau P, Weisel K, San-Miguel J, m.fl. Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. Blood Cancer J. 4. september 2020;10(9):91.
37. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, m.fl. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 13. august 2015;373(7):621–31.
38. Cella D, McKendrick J, Kudlac A, Palumbo A, Oukessou A, Vij R, m.fl. Impact of elotuzumab treatment on pain and health-related quality of life in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results from the ELOQUENT-2 study. Ann Hematol. december 2018;97(12):2455–63.
39. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, m.fl. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Lancet Oncol. januar 2016;17(1):27–38.
40. Orlowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Ludwig H, Oriol A, Chng WJ, m.fl. Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. august 2019;19(8):522-530.e1.
41. Ludwig H, Moreau P, Dimopoulos MA, Mateos MV, Kaiser M, Hajek R, m.fl. Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. Blood Cancer J. 22. februar 2019;9(3):23.
42. Pennipede D, Mohyuddin GR, Hawkins R, Ganguly S, Shune L, Ahmed N, m.fl. Carfilzomib, cyclophosphamide, and dexamethasone (KCd) for the treatment of triple-class relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Eur J Haematol. december 2021;107(6):602–8.
43. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, m.fl. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. The Lancet. juni 2021;397(10292):2361–71.

44. Martin T, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, m.fl. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: updated results from IKEMA, a randomized Phase 3 study. Blood Cancer J. 9. maj 2023;13(1):72.
45. Yong K, Martin T, Dimopoulos MA, Mikhael J, Capra M, Facon T, m.fl. Isatuximab plus carfilzomib-dexamethasone versus carfilzomib-dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma (IKEMA): overall survival analysis of a phase 3, randomised, controlled trial. Lancet Haematol. oktober 2024;11(10):e741–50.
46. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, m.fl. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet Lond Engl. 18. juli 2020;396(10245):186–97.
47. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, m.fl. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. januar 2022;23(1):65–76.
48. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, m.fl. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Lond Engl. 9. april 2016;387(10027):1551–60.
49. Usmani SZ, Nahi H, Plesner T, Weiss BM, Bahlis NJ, Belch A, m.fl. Daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma: final results from the phase 2 GEN501 and SIRIUS trials. Lancet Haematol. juni 2020;7(6):e447–55.
50. Usmani SZ, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, m.fl. Final analysis of the phase III non-inferiority COLUMBA study of subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Haematologica. 1. oktober 2022;107(10):2408–17.
51. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, m.fl. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. juni 2019;20(6):781–94.
52. Richardson P, Beksaç M, Oriol A, Lindsay J, Schjesvold F, Galli M, m.fl. Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Final Survival and Subgroup Analyses From the OPTIMISMM Trial. Eur J Haematol. maj 2025;114(5):822–31.
53. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, m.fl. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. oktober 2013;14(11):1055–66.
54. Dimopoulos MA, Weisel KC, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, m.fl. Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone. Haematologica. oktober 2015;100(10):1327–33.
55. Weisel KC, Dimopoulos MA, Moreau P, Lacy MQ, Song KW, Delforge M, m.fl. Analysis of renal impairment in MM-003, a phase III study of pomalidomide + low - dose dexamethasone versus high - dose dexamethasone in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. Haematologica. juli 2016;101(7):872–8.
56. Song KW, Dimopoulos MA, Weisel KC, Moreau P, Palumbo A, Belch A, m.fl. Health-related quality of life from the MM-003 trial of pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. Haematologica. februar 2015;100(2):e63-67.

57. Baz RC, Martin TG, Lin HY, Zhao X, Shain KH, Cho HJ, m.fl. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. Blood. 26. maj 2016;127(21):2561–8.
58. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, m.fl. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet Lond Engl. 7. december 2019;394(10214):2096–107.
59. Richardson PG, Perrot A, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, Leleu X, m.fl. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. marts 2022;23(3):416–27.
60. Richardson PG, Perrot A, Miguel JS, Beksac M, Spicka I, Leleu X, m.fl. Isatuximab-pomalidomide-dexamethasone versus pomalidomide-dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: final overall survival analysis. Haematologica. 1. februar 2024;
61. Ailawadhi S, Špička I, Spencer A, Lu J, Oriol A, Ling S, m.fl. Isatuximab Subcutaneous by On-Body Injector Versus Isatuximab Intravenous Plus Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Phase III IRAKLIA Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. august 2025;43(22):2527–37.
62. Sonneveld P. Pomalidomide and Dexamethasone with or without Subcutaneous Daratumumab in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Analysis of the Phase 3 Apollo Study. I ASH; 2021 [henvist 6. marts 2022]. Tilgængelig hos: https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper146907.html
63. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, m.fl. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. juni 2021;22(6):801–12.
64. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, m.fl. Subcutaneous daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (APOLLO): extended follow up of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. Lancet Haematol. oktober 2023;10(10):e813–24.
65. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, m.fl. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 8. november 2018;379(19):1811–22.
66. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, m.fl. Elotuzumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Final Overall Survival Analysis From the Randomized Phase II ELOQUENT-3 Trial. J Clin Oncol. 20. januar 2023;41(3):568–78.
67. Voorhees P, Suman V, Efebera Y, Raje N, Tuchman S, Rodriguez C, m.fl. Alliance A061202: ixazomib, pomalidomide, and dexamethasone for patients with lenalidomide-refractory MM in first relapse. Blood Adv. 8. oktober 2024;8(19):5039–50.
68. San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, m.fl. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. Lancet Oncol. oktober 2014;15(11):1195–206.
69. San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, m.fl. Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol. november 2016;3(11):e506–15.

70. Richardson PG, Hungria VTM, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, m.fl. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment. Blood. 11. februar 2016;127(6):713–21.
71. Richardson PG, Schlossman RL, Roy AN, Panneerselvam A, Acharyya S, Sopala M, m.fl. Patient-reported outcomes of multiple myeloma patients treated with panobinostat after ≥2 lines of therapy based on the international phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled PANORAMA-1 trial. Br J Haematol. juni 2018;181(5):628–36.
72. Dimopoulos M, Siegel DS, Lonial S, Qi J, Hajek R, Facon T, m.fl. Vorinostat or placebo in combination with bortezomib in patients with multiple myeloma (VANTAGE 088): a multicentre, randomised, double-blind study. Lancet Oncol. oktober 2013;14(11):1129–40.
73. Damaj G, Malard F, Hulin C, Caillot D, Garidi R, Royer B, m.fl. Efficacy of bendamustine in relapsed/refractory myeloma patients: results from the French compassionate use program. Leuk Lymphoma. april 2012;53(4):632–4.
74. Schey S, Brown SR, Tillotson AL, Yong K, Williams C, Davies F, m.fl. Bendamustine, thalidomide and dexamethasone combination therapy for relapsed/refractory myeloma patients: results of the MUKone randomized dose selection trial. Br J Haematol. august 2015;170(3):336–48.
75. Berenson JR, Yellin O, Bessudo A, Boccia RV, Noga SJ, Gravenor DS, m.fl. Phase I/II trial assessing bendamustine plus bortezomib combination therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Br J Haematol. februar 2013;160(3):321–30.
76. Pönisch W, Bourgeois M, Moll B, Heyn S, Jäkel N, Wagner I, m.fl. Combined bendamustine, prednisone and bortezomib (BPV) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. J Cancer Res Clin Oncol. marts 2013;139(3):499–508.
77. Gay F, Günther A, Offidani M, Engelhardt M, Salvini M, Montefusco V, m.fl. Carfilzomib, bendamustine, and dexamethasone in patients with advanced multiple myeloma: The EMN09 phase 1/2 study of the European Myeloma Network. Cancer. 15. september 2021;127(18):3413–21.
78. Kumar S, Sharma A, Malik PS, Gogia A, Pathak N, Sahoo RK, m.fl. Bendamustine in combination with pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: A phase II trial. Br J Haematol. juli 2022;198(2):288–97.
79. Beck J, Schwarzer A, Gläser D, Mügge LO, Uhlig J, Heyn S, m.fl. Lenalidomide in combination with bendamustine and prednisolone in relapsed/refractory multiple myeloma: results of a phase 2 clinical trial (OSHO-#077). J Cancer Res Clin Oncol. december 2017;143(12):2545–53.
80. Pozzi S, Gentile M, Sacchi S, Marcheselli R, Corso A, Cocito F, m.fl. Bendamustine, Low-dose dexamethasone, and lenalidomide (BdL) for the treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma confirms very promising results in a phase I/II study. Leuk Lymphoma. 4. marts 2017;58(3):552–9.
81. Gandhi UH, Senapedis W, Baloglu E, Unger TJ, Chari A, Vogl D, m.fl. Clinical Implications of Targeting XPO1-mediated Nuclear Export in Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 1. maj 2018;18(5):335–45.
82. Chen C, Siegel D, Gutierrez M, Jacoby M, Hofmeister CC, Gabrail N, m.fl. Safety and efficacy of selinexor in relapsed or refractory multiple myeloma and Waldenstrom macroglobulinemia. Blood. 22. februar 2018;131(8):855–63.
83. Vogl DT, Dingli D, Cornell RF, Huff CA, Jagannath S, Bhutani D, m.fl. Selective Inhibition of Nuclear Export With Oral Selinexor for Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20. marts 2018;36(9):859–66.
84. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, Nooka AK, Yee AJ, Huff CA, m.fl. Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 22. august 2019;381(8):727–38.

85. Tremblay G, Daniele P, Breeze J, Li L, Shah J, Shacham S, m.fl. Quality of life analyses in patients with multiple myeloma: results from the Selinexor (KPT-330) Treatment of Refractory Myeloma (STORM) phase 2b study. BMC Cancer. 6. september 2021;21(1):993.
86. Cornell R, Hari P, Tang S, Biran N, Callander N, Chari A, m.fl. Overall survival of patients with triple-class refractory multiple myeloma treated with selinexor plus dexamethasone vs standard of care in MAMMOTH. Am J Hematol. januar 2021;96(1):E5–8.
87. Salcedo M, Lendvai N, Mastey D, Schlossman J, Hultcrantz M, Korde N, m.fl. Phase I Study of Selinexor, Ixazomib, and Low-dose Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. marts 2020;20(3):198–200.
88. Bahlis NJ, Sutherland H, White D, Sebag M, Lentzsch S, Kotb R, m.fl. Selinexor plus low-dose bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Blood. 13. december 2018;132(24):2546–54.
89. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, Pour L, Kriachok I, Gavriatopoulou M, m.fl. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 14. november 2020;396(10262):1563–73.
90. Mateos MV, Engelhardt M, Leleu X, Mesa MG, Cavo M, Dimopoulos M, m.fl. Impact of prior treatment on selinexor, bortezomib, dexamethasone outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Extended follow-up subgroup analysis of the BOSTON trial. Eur J Haematol. august 2024;113(2):242–52.
91. Richard S, Chari A, Delimpasi S, Simonova M, Spicka I, Pour L, m.fl. Selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: Outcomes by cytogenetic risk. Am J Hematol. 1. september 2021;96(9):1120–30.
92. Jagannath S, Delimpasi S, Grosicki S, Van Domelen DR, Bentur OS, Špička I, m.fl. Association of Selinexor Dose Reductions With Clinical Outcomes in the BOSTON Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. december 2023;23(12):917-923.e3.
93. Sanchez L, Leleu X, Beaumont JL, Yu H, Hudgens S, Simonova M, m.fl. Peripheral neuropathy symptoms, pain, and functioning in previously treated multiple myeloma patients treated with selinexor, bortezomib, and dexamethasone. Am J Hematol. 1. oktober 2021;96(10):E383–6.
94. Auner HW, Gavriatopoulou M, Delimpasi S, Simonova M, Spicka I, Pour L, m.fl. Effect of age and frailty on the efficacy and tolerability of once-weekly selinexor, bortezomib, and dexamethasone in previously treated multiple myeloma. Am J Hematol. 1. juni 2021;96(6):708–18.
95. Delimpasi S, Mateos MV, Auner HW, Gavriatopoulou M, Dimopoulos MA, Quach H, m.fl. Efficacy and tolerability of once-weekly selinexor, bortezomib, and dexamethasone in comparison with standard twice-weekly bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma with renal impairment: Subgroup analysis from the BOSTON study. Am J Hematol. 1. marts 2022;97(3):E83–6.
96. Jakubowiak AJ, Jasielec JK, Rosenbaum CA, Cole CE, Chari A, Mikhael J, m.fl. Phase 1 study of selinexor plus carfilzomib and dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. Br J Haematol. august 2019;186(4):549–60.
97. Gasparetto C, Schiller GJ, Tuchman SA, Callander NS, Baljevic M, Lentzsch S, m.fl. Once weekly selinexor, carfilzomib and dexamethasone in carfilzomib non-refractory multiple myeloma patients. Br J Cancer. marts 2022;126(5):718–25.
98. Bahlis NJ, Baz R, Harrison SJ, Quach H, Ho SJ, Vangsted AJ, m.fl. Phase I Study of Venetoclax Plus Daratumumab and Dexamethasone, With or Without Bortezomib, in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma With and Without t(11;14). J Clin Oncol. 10. november 2021;39(32):3602–12.

99. Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, Mikhael J, Vij R, Pegourie B, m.fl. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. Blood. 30. november 2017;130(22):2401–9.
100. Moreau P, Chanan-Khan A, Roberts AW, Agarwal AB, Facon T, Kumar S, m.fl. Promising efficacy and acceptable safety of venetoclax plus bortezomib and dexamethasone in relapsed/refractory MM. Blood. 30. november 2017;130(22):2392–400.
101. Kaufman JL, Gasparetto C, Schjesvold FH, Moreau P, Touzeau C, Facon T, m.fl. Targeting BCL-2 with venetoclax and dexamethasone in patients with relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. Am J Hematol. 1. april 2021;96(4):418–27.
102. Schjesvold F, Paiva B, Ribrag V, Rodriguez-Otero P, San-Miguel JF, Robak P, m.fl. Cobimetinib Alone and Plus Venetoclax With/Without Atezolizumab in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. januar 2023;23(1):e59–70.
103. Gasparetto C, Bowles KM, Abdallah AO, Morris L, Mander G, Coppola S, m.fl. A Phase II Study of Venetoclax in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. november 2021;21(11):775–84.
104. Costa LJ, Davies FE, Monohan GP, Kovacsovics T, Burwick N, Jakubowiak A, m.fl. Phase 2 study of venetoclax plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Blood Adv. 12. oktober 2021;5(19):3748–59.
105. Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M, de la Rubia J, Popat R, Gasparetto C, m.fl. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. december 2020;21(12):1630–42.
106. Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M, de la Rubia J, Popat R, Gasparetto C, m.fl. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): final overall survival results from a randomised, phase 3 study. Lancet Haematol. august 2025;12(8):e574–87.
107. Richardson PG, Oriol A, Larocca A, Bladé J, Cavo M, Rodriguez-Otero P, m.fl. Melflufen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 1. marts 2021;39(7):757–67.
108. Mateos MV, Robak PJ, Rosiñol L, Symeonidis A, Sonneveld P, Thuresson M, m.fl. OCEAN (OP-103): Melflufen/Dexamethasone Compared with Pomalidomide/Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma-Age Subgroup Analysis of Older Patients. Blood. 5. november 2021;138(Supplement 1):2741.
109. Schjesvold FH, Dimopoulos MA, Delimpasi S, Robak P, Coriu D, Legiec W, m.fl. Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study. Lancet Haematol. februar 2022;9(2):e98–110.
110. Ocio EM, Nadeem O, Schjesvold F, Gay F, Touzeau C, Dimopoulos MA, m.fl. Melflufen for the treatment of multiple myeloma. Expert Rev Clin Pharmacol. 3. april 2022;15(4):371–82.
111. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, m.fl. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. februar 2020;21(2):207–21.
112. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, m.fl. Longer term outcomes with single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: 13-month follow-up from the pivotal DREAMM-2 study. Cancer. 15. november 2021;127(22):4198–212.
113. Dimopoulos MA, Hungria VTM, Radinoff A, Delimpasi S, Mikala G, Masszi T, m.fl. Efficacy and safety of single-agent belantamab mafodotin versus pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with

relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-3): a phase 3, open-label, randomised study. Lancet Haematol. oktober 2023;10(10):e801–12.
114. Dimopoulos MA, Beksac M, Pour L, Delimpasi S, Vorobyev V, Quach H, m.fl. Belantamab Mafodotin, Pomalidomide, and Dexamethasone in Multiple Myeloma. N Engl J Med. 1. august 2024;391(5):408–21.
115. Dimopoulos MA, Beksac M, Pour L, Delimpasi S, Vorobyev V, Quach H, m.fl. Patient-reported outcomes with belantamab mafodotin, pomalidomide, and dexamethasone versus bortezomib, pomalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-8): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet Haematol. november 2025;12(11):e876–86.
116. Hungria V, Robak P, Hus M, Zherebtsova V, Ward C, Ho PJ, m.fl. Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 1. august 2024;391(5):393–407.
117. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, m.fl. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 11. august 2022;387(6):495–505.
118. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, m.fl. Teclistamab, a B-cell maturation antigen × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. Lancet Lond Engl. 21. august 2021;398(10301):665–74.
119. van de Donk NWCJ, Bahlis N, Costa LJ, Mateos MV, Nooka AK, Perrot A, m.fl. Impact of COVID-19 on outcomes with teclistamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in the phase 1/2 MajesTEC-1 study. Blood Cancer J. 21. oktober 2024;14(1):186.
120. Martin TG, Moreau P, Usmani SZ, Garfall A, Mateos MV, San-Miguel JF, m.fl. Teclistamab Improves Patient-Reported Symptoms and Health-Related Quality of Life in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Results From the Phase II MajesTEC-1 Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. marts 2024;24(3):194–202.
121. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Miles Prince H, Niesvizky R, m.fl. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. Nat Med. september 2023;29(9):2259–67.
122. Mohty M, Bahlis NJ, Nooka AK, DiBonaventura M, Ren J, Conte U. Impact of elranatamab on quality of life: Patient-reported outcomes from MagnetisMM-3. Br J Haematol. maj 2024;204(5):1801–10.
123. Tomasson MH, Iida S, Niesvizky R, Mohty M, Bahlis NJ, Martinez-Lopez J, m.fl. Long-term survival and safety of elranatamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Update from the MagnetisMM-3 study. HemaSphere. juli 2024;8(7):e136.
124. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, Oriol A, van de Donk NWCJ, Rodríguez-Otero P, m.fl. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 15. december 2022;387(24):2232–44.
125. Schinke CD, Touzeau C, Minnema MC, van de Donk NWCJ, Rodríguez-Otero P, Mateos MV, m.fl. Pivotal phase 2 MonumenTAL-1 results of talquetamab (tal), a GPRC5DxCD3 bispecific antibody (BsAb), for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). J Clin Oncol. juni 2023;41(16_suppl):8036–8036.
126. Jakubowiak AJ, Anguille S, Karlin L, Chari A, Schinke C, Rasche L, m.fl. Updated Results of Talquetamab, a GPRC5D×CD3 Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma with Prior Exposure to T-Cell Redirecting Therapies: Results of the Phase 1/2 MonumenTAL-1 Study. Blood. 2. november 2023;142(Supplement 1):3377.
127. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos MV, m.fl. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 27. juli 2023;389(4):335–47.
128. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, m.fl. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or

refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. The Lancet. juli 2021;398(10297):314–24.
129. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M, Cohen AD, Hari P, m.fl. Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20. februar 2023;41(6):1265–74.
130. Jagannath S, Martin TG, Lin Y, Cohen AD, Raje N, Htut M, m.fl. Long-Term (≥5-Year) Remission and Survival After Treatment With Ciltacabtagene Autoleucel in CARTITUDE-1 Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. september 2025;43(25):2766–71.
131. Lin Y, Martin TG, Usmani SZ, Berdeja JG, Jakubowiak AJ, Agha ME, m.fl. CARTITUDE-1 final results: Phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucel in heavily pretreated patients with relapsed/refractory multiple myeloma. J Clin Oncol. juni 2023;41(16_suppl):8009–8009.
132. Martin T, Lin Y, Agha M, Cohen AD, Htut M, Stewart AK, m.fl. Health-related quality of life in patients given ciltacabtagene autoleucel for relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b–2, open-label study. Lancet Haematol. oktober 2022;S2352302622002848.
133. García-Sanz R, González-Porras JR, Hernández JM, Polo-Zarzuela M, Sureda A, Barrenetxea C, m.fl. The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma. Leukemia. 1. april 2004;18(4):856–63.
134. Lakshman A, Singh PP, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, m.fl. Efficacy of VDT PACE-like regimens in treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. Am J Hematol. februar 2018;93(2):179–86.
135. Raje N, Anderson K, Einsele H, Efebera Y, Gay F, Hammond SP, m.fl. Monitoring, prophylaxis, and treatment of infections in patients with MM receiving bispecific antibody therapy: consensus recommendations from an expert panel. Blood Cancer J. 1. august 2023;13(1):116.
136. Rodriguez-Otero P, Usmani S, Cohen AD, Donk NWCJ van de, Leleu X, Pérez-Larraya JG, m.fl. International Myeloma Working Group immunotherapy committee consensus guidelines and recommendations for optimal use of T-cell-engaging bispecific antibodies in multiple myeloma. Lancet Oncol. 1. maj 2024;25(5):e205–16.
137. Mohan M, Chakraborty R, Bal S, Nellore A, Baljevic M, D'Souza A, m.fl. Recommendations on prevention of infections during chimeric antigen receptor T-cell and bispecific antibody therapy in multiple myeloma. Br J Haematol. december 2023;203(5):736–46.
138. Ludwig H, Terpos E, Donk N van de, Mateos MV, Moreau P, Dimopoulos MA, m.fl. Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR T cells in multiple myeloma: a consensus report of the European Myeloma Network. Lancet Oncol. 1. juni 2023;24(6):e255–69.
139. Lancman G, Parsa K, Kotlarz K, Avery L, Lurie A, Lieberman-Cribbin A, m.fl. IVIg Use Associated with Ten-Fold Reduction of Serious Infections in Multiple Myeloma Patients Treated with Anti-BCMA Bispecific Antibodies. Blood Cancer Discov. 1. november 2023;4(6):440–51.

5. Metode

Litteratursøgning

Anbefalingen er udarbejdet på baggrund af DMSGs retningslinje for diagnostik og behandling fra 2024, kliniske randomiserede studier efter år 2000, tre netværks metaanalyser fra perioden 2017-2018 på baggrund heraf, samt Medicinrådets behandlingsvejledning version 1.9 vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose) fra 2022. Der er inkluderet 248 artikler. Herudover er der inkluderet relevante artikler med baggrundsviden/perspektivering. Kun dansk- eller engelsksprogede artikler er inkluderet.
Endvidere er inkluderet behandlingsregimer hvor der ikke foreligger randomiserede studier, men hvor det er skønnet relevant at gennemgå den tilgængelige evidens.

Evidensen er vurderet jf. OCEBM (2011).

I PubMed er anvendt følgende søgestrenge, og søgningen er foretaget d. 8. dec 2025:

1. ((multiple myeloma) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type])) AND (relapsed)

Filters: from 2000 – 2025

2. ("Multiple Myeloma"[Mesh]) AND "venetoclax" [Supplementary Concept], clinical trial
3. ("Multiple Myeloma"[Mesh]) AND "talquetamab" [Supplementary Concept], clinical trial
4. ("Multiple Myeloma"[Mesh]) AND "elranatamab" [Supplementary Concept], clinical trial

Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået af Anja Klostergaard og Maja Ølholm Vase med løbende sparring og diskussion med DMSG.

Formulering af anbefalinger

Retningslinjen er formuleret i samarbejde med de 2 forfattere, og processen har været ganske uformel. Der har ikke været betydende uenigheder.
Der er ingen imperative formuleringer, da behandlingsplaner altid må tage individuelle hensyn og der ofte er brug herfor, men formuleringen ”anbefaler” indebærer at det er DMSGs holdning at det vil være bedst mulige behandling, såfremt patienten forventes at kunne tåle regimet.

Interessentinvolvering

NA.

Høring

Retningslinjen har været rundsendt til DMSGs bestyrelse og der har været mulighed for kommentarer, diskussion etc. Herudover er indholdet af anbefalingerne løbende drøftet henover det seneste år i forbindelse med DMSG plenummøderne og bestyrelsesmøderne. Drøftelserne har været i fri form og uden behov for anvendelse af skabelon for høringssvar. Retningslinjen har naturligvis ikke været i ekstern høring udenfor DMSG.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Retningslinjen er drøftet i maj 2025 ved fremmøde i DMSG og herudover løbende med medlemmer af DMSG.

Administrativ godkendelse:
Retningslinjen er administrativ godkendt af Retningslinjefunktionen i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut d. 7. januar 2026.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen. Anbefalingerne til behandling i 2. og 3. linje følger Medicinrådets anbefalinger. Patienter med behov for > 3. linje behandling kan uændret behandles med regimer godkendt af Medicinrådet, i protokoller, compassionate use programmer og ud fra regionale muligheder. Nye behandlingsmuligheder forventes løbende at blive behandlet i Medicinrådet.

Forfattere og habilitet

- Anja Klostergaard, Hæmatologi, Overlæge, Aarhus Universitetshospital. *Ingen interessekonflikter.*
- Maja Ølholm Vase, Hæmatologi, Afdelingslæge, Aarhus Universitetshospital

For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

En af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2025. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er formandens opfattelse og vurdering, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har indflydelse på retningslinjearbejdet.

Plan for opdatering

Retningslinjen opdateres mindst hvert 2. år, evt før ved godkendelse af nye behandlingsmuligheder. Opdatering medfører som altid en ny litteraturgennemgang og vurdering af om det giver anledning til ændringer i anbefalingerne. Planlægning af opdatering af vejledningen håndteres af forpersonskabet i DMSG.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10.0 af skabelonen.

6. Monitorering

Ingen forslag til ny monitorering.

7. Bilag

Bilag 1 – Flow chart

Fra 2. linje			
Kandidat til HDT og lang remission	**Lenalidomid og daratumumabfølsomme**	**Lenalidomid refraktære**	**Daratumumab refraktære**
2. HDT	Dara-Len-Dex	Cilta-cel Dara-Bor-Dex	Elo-Len-Dex Car-Len-Dex
	Overvej Car-Len-Dex Elo-Len-Dex Ixa-Len-dex	*Overvej* Pom-Bor-Dex Car-Dex Sel-Bor-Dex	*Overvej* Ixa-Len-Dex Pom-Bor-Dex Car-Dex
4. linje			
		Teclistamab (TCE) Cilta-cel (TCE)	

Bilag 2 – Infektionsprofylakse ved BsAbs

Ved behandlingsopstart:

T. Bactrim 1 stk x 1 dagligt. Evt guidet af CD4 tal (>200/mm3)

T. Levofloxacin 500 mg de 3 første måneder, hvor neutropeni er uforudsigeligt. Genoptages ved neutrofile <0.5 mia/L

T. Valaciclovir 500 mg x 1 dagl. Hvis der også ønskes VZV profylakse da 500 mg x 2 dagligt.

Immunglobulinsubstitution hver 3.-6. uge ved IgG<4 g/L, ophør/pause ved IgG >4 g/L. Start ved C2D1.

Svampeprofylakse ved >7 dage med neutropeni <0.5 mia/L T. Posaconazol (alternativt voriconazol). Isavuconazol kan bruges hvis øvrige azoler er kontraindicerede, f.eks. pga QTc-forlængelse

Før behandlingsopstart:

Pneumokok vaccination (prevenar + pneumovax (PCV13+PPV23) hvis tiden tillader, ellers pneumovax (PPV23)

COVID og influenza: opdateret vaccinationsstatus

Infektionsscreening: EBV-DNA, CMV-DNA, HBV/HCV, HIV. Antistoftitre er *ikke* egnede i patientgruppen.

Infektionsrisiko:

Der er en betydelig risiko for infektioner under behandling med BsAbs. Risikoen er betinget af hypogammaglobulinæmi (on-target, off-tumor toxicitet), neutropeni (60% grad 3 i MajesTEC-1), lymfopeni, T-celle exhaustion og generel immunsuppression betinget af grundsygdom og tidligere behandling (spec. CD38-rettet behandling øger risikoen)(135–139).

T-cell exhaustion disponerer for PCP, CMV-reaktivering og aspergillus infektioner. Desuden skal der være en øget opmærksomhed på atypiske infektioner som ses ved svær T-celle depletering/udtrætning.

Teclistamab (MajesTEC-1): 77% infektioner (44% ≥grad 3), 18% pneumoni.

Talquetamab (MonumenTAL-1): 50% infektioner (12% ≥grad 3)

Elranatamab (Magnetismm-3): 67% infektioner (35% ≥grad 3), 18% pneumoni

Tec+Dara+Len (MajesTEC-2): 90% infektioner (37% ≥grad 3)

Kombinationen af Tec+Tal (TRIMM-2) gav ingen ny toxicitet

Bilag 3 – Outcome data i RCT (fase 3)

Studie	Opfølgningtid	PFS	OS	Godkendelse
POLLUX Dara-Len-dex/ Len-Dex	79,7 mdr.	44,5 mdr./17,5 mdr. (HR: 0,44(95 % CI: 0,35-0,55; p<0,0001))	67,6 mdr./51,8 mdr. (HR: 0,73 (95 % CI 0,58-0,91; P=0,0044))	EMA: Ja MR: Ja 2. linje
ASPIRE Car-Len-dex/ Len-dex	67,1 mdr.	26,1 mdr./16,6 mdr. (HR: 0, 66 (95 % CI 0,55;0,78, p<0, 001))	48,3 mdr./40,4 mdr. (HR: 0,79 (95 % CI, 0,67;0,95, p=0.0045))	EMA: Ja MR: Ja 2. linje
ELOQUENT-2 Elo-Len-dex/ Len-dex	71 mdr.	19,4 mdr./14,9 mdr. (HR 0.71 (95 % CI 0,59;0,86, P=0,0004)	48,3 mdr./39,6 mdr. (HR 0,82 (95 % CI 0,68-1,00); P=0,0408))	EMA: Ja MR: Ja 2. linje
TOURMALINE-MM1 Ixa-Len-dex/ Len-dex	85 mdr.	20,6 mdr./14,7 mdr. (HR 0,74 (95 % CI: 0,59 – 0,94, P=0,01))	53,6 mdr./51,6 mdr. (HR: 0,939 (95% CI: 0,784-1,125; P=0,495))	EMA: Ja MR: Ja 2. linje
CASTOR Dara-Bor-dex/ Bor-dex	72,6 mdr.	16,7 mdr./7,1 mdr. (HR: 0,31 (95 % CI: 0,25-0,40), p< 0,0001))	49,6 mdr./38,5 mdr. (HR: 0,74 (95 % CI 0,59-0,92; P=0,0075))	EMA: Ja MR: Ja 2. linje
ENDEAVOR Car-dex/ Bor-dex	44 mdr.	18,7 mdr./9,4 mdr. (HR: 0.53 (95 % CI 0,44;0,65, p<0,0001))	47,8 mdr./38,8 mdr. (HR 0,76 (95 % CI 0,633-0,915) p=0,0017))	EMA: Ja MR: Ja 2. linje
IKEMA Isa-Car-dex/ Car-dex	57 mdr.	35,7 mdr./19,2 mdr. (HR: 0,58 (95 % CI 0,42-0,79))	NR/50,6 mdr. (HR 0.855 (95% CI 0,61-1,20))	EMA: Ja MR: Nej 2. linje
CANDOR Dara-Car-dex/ Car-dex	28 mdr./27 mdr.	28,6 mdr./15,2 mdr. (HR: 0,59 (95 % CI 0,45-0,78; P<0,0001))	NR/NR	EMA: Ja MR: EB* 2. linje
OPTIMISMM Pom-Bor-dex/ Bor-dex	15 mdr.	11,2 mdr./ 7,1 mdr. (HR: 0.61 (95 % CI 0,49-0,77; P<0,0001))	NR/NR	EMA: Ja MR: Ja

				2. linje, efter Dara** og Len
Baz, fase 2 Pom-Cy-dex/ Pom-dex		4,4 mdr./ 9,5 mdr. (p= 0,106)	16,8 mdr./NR	
MM-003 Pom-dex/ dex	15 mdr.	4,0 mdr./1,9 mdr. (HR: 0,50; p<0,001)	13,1 mdr./8,1 mdr. (HR: 0,72; p=0,009)	EMA: Ja MR: Ja 3. linje
ICARIA-MM Isa-Pom-dex/ Pom-dex	52,4 mdr.	11,5 mdr./6,5 mdr. (HR: 0,596 (95 % CI 0,44-0,81; P=0,001))	24,6 mdr./17,7 mdr. (HR: 0,78 (95 % CI 0,59-1,02)	EMA: ja MR: nej 3. linje, efter Len og PI
APOLLO Dara-Pom-dex/ Pom-dex	39,6 mdr.	12,4 mdr./6,9 mdr. (HR: 0,63 (95 % CI 0,47-0,85; P=0,0018))	34,4 mdr./23,7 mdr. (HR: 0,82 (95 % CI 0,61-1,11; P=0,20))	EMA: Ja MR: EB* 3. linje, efter Len og PI
ELOQUENT-3 Elo-Pom-dex/ Pom-dex	45 mdr.	10,3 mdr./4,7 mdr. (HR: 0,54 (95 % CI 0,34-0,86; P=0,008))	29,8 mdr./17,4 mdr. (HR: 0,59 (95 % CI 0,37-0,93; P=0,0217))	EMA: ja MR: nej 3. linje, efter Len og PI
OCEAN Melflufen/ Pom-dex	15,5/16,3 mdr. for PFS 19,8/18,6 mdr. for OS	6,8 mdr./4,9 mdr. (HR: 0,79 (95 % CI 0,64-0,98; P=0,032))	19,8 mdr./25,0 mdr. (HR: 1,10 (95 % CI 0,85-1,44; P=0,47))	EMA: ja MR: EB* 4. linje, efter PI, IMiD og anti-CD38 Ab og min. 3 år siden HDT
BOSTON Sel-Bor-dex/ Bor-dex	13,2/16,5 mdr.	13,9/9,5 mdr (HR: 0,70 (95% CI 0,53-0,93; P=0,0075)	NR/25 mdr. (HR: 0,84 (95% CI 0,57-1,23; P=0,1852))	EMA: ja MR: ja 2.linje
CARTITUDE-4 Cilta-cel/Dara-Pom/Pom-Bor	33,6 mdr	2 års PFS: 64,3%/31,4% (HR 0,29(95% CI 0,22-0,39)	2 års OS: 78,8%/66,2% (HR 0.55(95% CI 0,39-0,79)	EMA: ja MR: ja 2. linje

*EB: Ej behandlet

**Bør anvendes efter Dara-Bor-dex eller Dara-Len-dex eller tidligere hvis daratumumab er kontraindiceret

Bilag 4 – Patientkarakteristika i RCT

Studie	Median alder, år	Cytogenetik*	Nyrefunktion, ml/min	Antal tidligere linjer	Refraktæritet
CARTITUDE-4					
Cilta-cel					
Dara-Pom/Pom-Bor					
POLLUX					
Dara-Len-dex	65 (34-89)	Højrisiko: 15%	Crea Clearance I/E: ≥30**	Median 1 (1-11)	IMiD refraktær: 4% PI refraktær: 20% PI+IMiD refraktær: 2%
Len-Dex	65 (42-87)	Højrisiko: 17%	Crea Clearance I/E: ≥30**	Median 1 (1-8)	IMiD refraktær: 4% PI refraktær: 16% PI+IMiD refraktær: 5%
ASPIRE					
Car-Len-dex	64 (38-87)	Højrisiko: 12%	Crea Clearance 30-<50: 6% ≥50: 93% Ukendt:<1%	Median 2 (1-3) 1 tidligere: 47% 2+3 tidligere: 53%	Len refraktær: 7% Bor non-responsive: 15% IMiD refraktær + Bor non-responsive: 6%
Len-dex	65 (31-91)	Højrisiko: 13%	Crea Clearance 30-<50: 8% ≥50: 90% Ukendt:2%	Median 2 (1-3) 1 tidligere: 40% 2+3 tidligere: 60%	Len refraktær: 7% Bor non-responsive: 15% IMiD refraktær + Bor non-responsive: 7%
ELOQUENT-2					
Elo-Len-dex	67 (37-88)	Del(17p): 32% t(4;14): 9%	Crea Clearance <30: 2% 30-<60: 28% 60-<90: 38% ≥90: 32%	Median 2 (1-4) 1 tidligere: 47% 2 tidligere: 37% ≥3 tidligere: 16%	Thal refraktær: 9% Bor refraktær: 22%

Len-dex	66 (38-91)	Del(17p): 32% t(4;14): 10%	Crea Clearance <30: 1% 30-<60: 22% 60-<90: 40% ≥90: 37%	Median 2 (1-4) 1 tidligere: 49% 2 tidligere: 35% ≥3 tidligere: 16%	Thal refraktær: 11% Bor refraktær: 21%
TOURMALINE-MM1					
Ixa-Len-dex	66 (38-91)	Højrisiko: 21%	Crea Clearance <30: 1% 30-<60: 21% 60-<90: 43% ≥90: 35%	Median 1 tidligere: 62% 2 tidligere: 27% ≥3 tidligere: 11%	
Len-dex	66 (30-89)	Højrisiko: 17%	Crea Clearance <30: 1% 30-<60: 26% 60-<90: 36% ≥90: 36%	Median 1 tidligere: 60% 2 tidligere: 31% ≥3 tidligere: 9%	

Studie	**Median alder, år**	**Cytogenetik***	**Nyrefunktion, ml/min**	**Antal tidligere linjer**	**Refraktæritet**
CASTOR					
Dara-Bor-dex	64 (30-88)	Højrisiko: 26%	eGFR I/E: ≥20**	Median 2 (1-9) Tidligere 1: 49% Tidligere 2: 28% Tidligere ≥3: 24%	Len refraktær: 24%
Bor-dex	64 (33-85)	Højrisiko: 27%	eGFR I/E: ≥20**	Median 2 (1-10) Tidligere 1: 46% Tidligere 2: 30% Tidligere ≥3: 24%	Len refraktær: 33%
ENDEAVOR					
Car-dex	65	Højrisiko: 21%	Crea Clearance	Median 2 (1-2)	Len refraktær: 24%

	(35-89)		<30: 6% 30-<50: 12% 50-<80: 40% ≥80: 42%	Tidligere 1: 50% Tidligere 2: 34% Tidligere ≥3: 16%	
Bor-dex	65 (30-88)	Højrisiko: 24%	Crea Clearance <30: 6% 30-<50: 15% 50-<80: 38% ≥80: 41%	Median 2 (1-2) Tidligere 1: 50% Tidligere 2: 31% Tidligere ≥3: 19%	Len refraktær: 26%
IKEMA					
Isa-Car-dex	65 (55-70)	Højrisiko: 23%	eGFR I/E: ≥15** <60: 26% ≥60: 74%	Median 2 (1-2) Tidligere 1: 44% Tidligere 2: 36% Tidligere ≥3: 20%	Len refraktær: 32% PI refraktær: 31% IMid+PI refraktær: 20%
Car-dex	63 (57-70)	Højrisiko: 25%	eGFR I/E: ≥15** <60: 16% ≥60: 84%	Median 2 (1-3) Tidligere 1: 45% Tidligere 2: 29% Tidligere ≥3: 26%	Len refraktær: 34% PI refraktær: 36% IMid+PI refraktær: 22%
CANDOR					
Dara-Car-dex	64 (57-70)	Højrisiko: 15%	Crea Clearance ≥15-<30: 2% ≥30-50: 11% ≥50-<80: 31% ≥80: 56%	Median 2 (1-2) Tidligere 1: 46% Tidligere ≥2: 54%	Len refraktær: 32% Bor refraktær: 28%
Car-dex	65 (59-71)	Højrisiko: 17%	Crea Clearance ≥15-<30: 2% ≥30-50: 16% ≥50-<80: 32% ≥80: 50%	Median 2 (1-2) Tidligere 1: 45% Tidligere ≥2: 55%	Len refraktær: 31% Bor refraktær: 36%

Studie	Median alder, år	Cytogenetik	Nyrefunktion	Antal tidligere linjer	Refraktæritet
OPTIMISMM					
Pom-Bor-dex	67 (60-73)	Højrisiko: 22%	Crea Clearance: <60: 32% ≥60: 68%	Median 2 (1-2) Tidligere 1: 40% Tidligere 2: 42% Tidligere ≥3: 19%	Len refraktær: 71% PI refraktær: 13% Bor refraktær: 9%
Bor-dex	68 (59-73)	Højrisiko: 18%	Crea Clearance: <60: 27% ≥60: 73%	Median 2 (1-2) Tidligere 1: 41% Tidligere 2: 37% Tidligere ≥3: 21%	Len refraktær: 69% PI refraktær: 13% Bor refraktær: 12%
MM-003					
Pom-dex	64 (35-84)		Crea Clearance: <60: 31% I/E: ≥45**	Median 5 (2-14) Tidligere >4: 94%	Len refraktær: 95% Bor refraktær: 79% Len+Bor refraktær: 75%
Dex	65 (35-87)		Crea Clearance: <60: 39% I/E: ≥45**	Median 5 (2-17) Tidligere >4: 95%	Len refraktær: 92% Bor refraktær: 79% Len+Bor refraktær: 74%
ICARIA-MM					
Isa-Pom-dex	68 (36-83)	Højrisiko: 16%	Krea Clearance I/E: ≥30**	Median 3 (2-11) Tidligere 2+3:66% Tidligere >3: 34%	Len refraktær: 94% PI refraktær: 77%
Pom-dex	66 (41-86)	Højrisiko: 24%	Krea Clearance I/E: ≥30**	Median 3 (2-10) Tidligere 2+3:66% Tidligere >3: 34%	Len refraktær: 92% PI refraktær: 75%
APOLLO					
Dara-Pom-dex	67 (58-72; 42-86)	Højrisiko: 38%	Crea Clearance ≤60: 26% >60: 74%	Median 2 (2-3;1-5) Tidligere 1: 11% Tidligere 2+3:75% Tidligere ≥4: 14%	Len refraktær: 79% PI refraktær: 47% Len+PI refraktær: 42%

Pom-dex	68 (60-73; 35-90)	Højrisiko: 32%	Crea Clearance ≤60: 31% >60: 69%	Median 2 (2-3;1-5) Tidligere 1: 12% Tidligere 2+3:74% Tidligere ≥4: 14%	Len refraktær: 80% PI refraktær: 49% Len+PI refraktær: 42%
ELOQUENT-3					
Elo-Pom-dex	69 (43-81)	Højrisiko: 22%	Crea Clearence I/E: ≥46**	Median 3 (2-8) Tidligere 2+3:60% Tidligere ≥4: 40%	Len refraktær: 90% PI refraktær: 78% Len+PI refraktær: 68%
Pom-dex	66 (36-81)	Højrisiko: 25%	Crea Clearence I/E: ≥46**	Median 3 (2-8) Tidligere 2+3:63% Tidligere ≥4: 37%	Len refraktær: 84% PI refraktær: 82% Len+PI refraktær: 72%

Studie	**Median alder, år**	**Cytogenetik**	**Nyrefunktion**	**Antal tidligere linjer**	**Refraktæritet**
OCEAN					
Melflufen	68 (60-72)	Højrisiko: 34%	Crea Clearence ≥90: 31% ≥60-<90: 48% ≥45-<60: 18% <45: 2%	Median 3 (2-3) Tidligere 2: 46% Tidligere 3+4: 54%	PI refraktær: 66% Len refraktær: >99% Anti-CD38 Ab refraktær: 20% Triple refraktær***: 16%
Pom-dex	68 (61-72)	Højrisiko: 35%	Crea Clearence ≥90: 28% ≥60-<90: 45% ≥45-<60: 23% <45: 4%	Median 3 (2-3) Tidligere 2: 45% Tidligere 3+4: 55%	PI refraktær: 65% Len refraktær: >99% Anti-CD38 Ab refraktær: 16% Triple refraktær***: 12%
BOSTON					
Sel-Bor-dex	66 (59-72)	Højrisiko: 50% (del(17p), t(4;14) og t(14;16): 26%)		Median 2 (1-2) Tidligere 1: 51% Tidligere 2: 33% Tidligere 3: 16%	

Bor-dex	67 (61-74)	Højrisiko: 46% (del(17p), t(4;14) og t(14;16): 27%)		Median 2 (1-2) Tidligere 1: 48% Tidligere 2: 31% Tidligere 3: 21%	

*Højrisiko cytogenetik: del (17p), t(4;14) eller t(14;16). I POLLUX er cut-off 50% for del(17p), t(4;14) eller t(14;16). I ASPIRE er cut-off 60% for del(17p), t(4;14) eller t(14;16). I Eloquent-2 er der ingen cut-off for del(17p) og hvis en celle er positiv for mutationen anses patienten som positiv. I TOURMALINE MM1 er cut-off 5% for del(17p) og 3% for t(4;14) og t(14;16). I IKEMA er cut-off 50% for del(17p) og 30% for t(4;14) eller t(14;16). I CASTOR og ENDEAVOR er cut-off 20% for del(17p) og 10% for t(4;14) eller t(14;16). I ELOQUENT er cut-off 60% for del(17p) og 1% for t(4;14) eller t(14;16). I OCEAN er højrisiko defineret som t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p), gain(1q21) eller gain 1q(+1q). I BOSTON er højrisiko defineret som del(17p), t(14;16), t(4;14) og 1q21 amplifikation (ved FISH mere $\geq$ 3 kopier).

**Nyrefunktion: Hvor der ikke forefindes oplysninger om nyrefunktionen angives nyrefunktionen beskrevet i in- og eksklusionskriterierne (I/E).

*** Triple refraktær: refraktær for PI, IMiD og anti-CD38 Ab.

Bilag 5 – Outcome data i fase 2 forsøg

Studie	Opfølgning	PFS, median	PFS, 12-måneder	OS, median	OS, 12-måneder	Godkendelse
CARTITUDE-1 Ciltacabtagene autoleucel (Cilta-cel) (mITT)	OS: 27,7 mdr. PFS: 33,4 mdr.	34,9 mdr. (95 % CI: 25,2-NE)	76,29% (95 % CI: 66,5-83,6)	NR OS, 27 mdr.: 70,4% (95 % CI: 60,1-78,6)	87,63% (95 % CI: 79,24-92,78)	EMA: Ja MR: Ja 4 linje, efter IMiD, PI og CD-38-antistof
MajesTEC-1 Teclistamab	22,8 mdr.	11,3 mdr. (95% CI: 8,77-16,36)	48,6% (40,5-56,2)	21,9 mdr (95 % CI: 16,0-NR)	64,0% (95 % CI: 56,0-70,9)	EMA: Ja MR: Ja 4 linje, efter IMiD, PI og CD-38-antistof
MagnetisMM-3 Elranatamab	14,7 mdr.	NR PFS, 15 mdr.: 50,9 (95 % CI: 40,9-60,0)	56,6%	NR OS, 15 mdr.: 56,7 (95 % CI: 47,4-65,1)		EMA: Ja MR: Nej 4 linje, efter IMiD, PI og CD-38-antistof
MonumenTAL-1 Talquetamab	Kohorte A: 14,9 mdr. Kohorte C: 12,7 mdr.	Kohorte A: 7,5 mdr. Kohorte B: 12,3 mdr. Kohorte C: 14,2 mdr.		NR		EMA: Ja MR: Nej 4 linje, efter IMiD, PI og CD-38-antistof

Bilag 6 – Patientkarakteristika i fase 2 studier

Studie	Median alder, år	Cytogenetik[2]	Nyrefunktion, ml/min	Antal tidligere linjer	Refraktærite t
CARTITUDE-1 (f1b/2) Ciltacabtagene autoleucel (Cilta-cel)[1]	61 (43-78)	SR: 70,1% HR: 23,7% Mangler: 6,2%		6 (4-8)	Trippel-refraktære: 73,4% Penta-refraktære: 17,7%
MajesTEC-1 (f1b/2) Teclistamab	64 (33-84)	SR: 66,7% HR: 23,0% Mangler: 10,3%	<60: 26,7% 60-<90: 44,2% ≥90: 29,1%	5 (2-14)	Trippel-refraktære: 88% Penta-refraktære: 42%
MagnetisMM-3 (f2) Elranatamab	68 (36-89)	SR: 67,5% HR: 25,2% Mangler: 7,3%	Crea Clearance I/E: ≥ 30	5 (2-22)	Trippel-refraktære: 96,7% Penta-refraktære: 42,3%
MonumenTAL-1 Talquetamab (f1)	Kohorte A: 62 Kohorte C: 64	Kohorte A: HR: 11% Kohorte B: HR: 34% Kohorte C: HR: 25,5%	Crea Clearance I/E: ≥ 40	Alle: 6 (2-17)	Kohorte A: Trippel-refraktære: 74% Penta-refraktære: 29% Kohorte B: Tripple-refraktære: 83% Penta-refraktære: 41% Kohorte C: Tripple-refraktære: 69% Penta-refraktære: 24%

2) Baseline for de 97 pt som modtog cilta-cel, 16 patienter døde, progredierede eller tilbagetrak samtykke inden de blev behandlet

2) Cytogenetik: Mindst en af følgendedel 17p, t(14;16) eller t(4;14) i LocoMMotion, CARTITUDE-1, MajesTEC-1, MagnetisMM-3 og MonumenTAL-1.

Bilag 7 - Forkortelser

CRS: Cytokine release syndrome

ICANS: Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome

HR: Hazard ratio

HRQoL: Health related quality of life

IMiD: Immunomodulatory drug

ORR: Overall response rate

OS: Overall survival

PI: Proteasominhibitor

PFS: Progression free survival

RRMM: Relapsed/refractory multiple myeloma

TCE: Triple class exposed

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.