

Medicinrådets anbefaling
vedrørende daratumumab i
kombination med bortezomib,
thalidomid og dexamethason
til behandling af patienter med
nydiagnosticeret knoglemarvs-
kræft, som er kandidater til
højdosis kemoterapi med
stamcellestøtte

Ankt



Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 26. januar 2022

Dokumentnummer 132086

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddelfirma Janssen-Cilag A/S

Lægemiddel Daratumumab (Darzalex)

Indikation Daratumumab i kombination med bortezomib, thalidomid og dexamethason til voksne patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft, som er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte

ATC-nummer L01XC24

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 5. januar 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 24. juni 2021

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 22. december 2021

Rådets anbefaling 26. januar 2022

Sagsbehandlingstid 216 dage

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende knoglemarvskræft

©Medicinerådet, 2022
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf

Udgivet af Medicinerådet, 27. januar 2022



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler ikke** daratumumab i kombination med bortezomib, thalidomid og dexamethason (DaraBorThalDex) som induktionsbehandling til nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, som er egnede til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.

Medicinerådet vurderer, at der ikke er dokumenterede forskelle i patienternes overlevelse og livskvalitet ved behandling med DaraBorThalDex og den nuværende standardbehandling BorLenDex. Der er ikke dokumenteret betydende forskelle i bivirkningerne ved de to behandlinger.

Samtidig er behandling med DaraBorThalDex væsentligt dyrere end den behandling, patienterne får i dag.

Medicinerådet vurderer derfor samlet set, at der ikke er et rimeligt forhold mellem effekten og de omkostninger, der er forbundet med behandlingen.

Thalidomid anvendes sjældent til behandling af knoglemarvskræft i Danmark. Det skyldes klinisk erfaring med, at den perifere sensoriske neuropati, som nogle patienter udvikler, ofte er irreversibel. Medicinerådet anser på den baggrund ikke DaraBorThalDex og det nuværende førstevalg BorLenDex som ligeværdige behandlingsalternativer.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser for sundhedsvæsenet ved at bruge daratumumab i kombination med bortezomib, thalidomid og dexamethason (DaraBorThalDex) som induktionsbehandling til nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, der er kandidater til højdosis kemoterapi og stamcelletransplantation. Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Janssen A/S.

Knoglemarvskræft

Knoglemarvskræft er en uhelbredelig, livsforkortende, men behandlingsfølsom hæmatologisk kræftsygdom. Patienten kan opleve symptomer på blodmangel, nyrepåvirkning, forhøjet kalk i blodet og/eller knoglenedbrydning, f.eks. knoglesmerter. Der diagnosticeres ca. 390 patienter om året med behandlingskrævende knoglemarvskræft, og af dem er ca. 120 patienter kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT/STS). Median alder ved diagnose er ca. 72 år for den samlede patientpopulation. Den mediane overlevelse for de patienter, der behandles med HDT/STS, er ca. 7 år.

Daratumumab

Daratumumab er et monoklonalt antistof, der binder til overfladeproteinet CD38 på plasmaceller. Daratumumab formuleres som koncentrat til infusionsvæske og som opløsning til subkutan injektion, som er den administrationsform, der anvendes i Danmark. Behandlingen foregår på hospitalet.

Denne vurdering vedrører DaraBorThalDex til voksne patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft, som er kandidater til HDT/STS.

Udover den ansøgte indikation har daratumumab fem øvrige indikationer til knoglemarvskræft og en til AL-amyloidosis (letkædet amyloid amyloidose).

Nuværende behandling i Danmark

Behandlingen af knoglemarvskræft er ikke kurativ. I første linje opdeles patienterne i behandlingsøjemed efter, om de vurderes at kunne tåle højdosis kemoterapi og stamcelletransplantation. Patienter, der kandidater til HDT/STS, påbegynder induktionsbehandling med henblik på efterfølgende HDT/STS. Behandlingen konsolideres eventuelt og efterfølges som udgangspunkt af vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid. I nuværende klinisk praksis anvendes bortezomib i kombination med lenalidomid og dexamethason (BorLenDex) som induktionsbehandling til ca. 95 % af patienterne.

Effekt og sikkerhed

Studier

DaraBorThalDex er undersøgt i det randomiserede fase 3-studie CASSIOPEIA, hvor det er sammenlignet direkte med bortezomib, thalidomid og dexamethason (BorThalDex). Der er ingen direkte sammenligning med BorLenDex, som Medicinrådet vurderer er den relevante komparator. For at estimere effekten af DaraBorThalDex sammenlignet med BorLenDex har ansøger udført en indirekte analyse baseret på Match Adjusted Indirect



Comparison (MAIC). I analysen sammenlignes data fra CASSIOPEIA med data for BorLenDex fra et ældre randomiseret fase 3-studie (IFM-2009). Medicinrådet inddrager desuden to andre studier, der har undersøgt effekten af BorLenDex. Patientpopulationerne i studierne svarer overordnet til patientpopulationen i dansk klinisk praksis, men der er væsentlige forskelle mellem dansk behandlingspraksis og behandlingspraksis i studierne for BorLenDex, hvilket gør det vanskeligt at sammenligne og fortolke data. Data for både CASSIOPEIA og det studie, der bedst repræsenterer dansk behandlingspraksis, er kendetegnet ved meget få hændelser, hvad angår både overlevelse og PFS.

Effekt

En naiv sammenligning af rater for overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS) efter et til tre år indikerer ikke væsentlige forskelle. OS-rater ligger omkring 95 % efter to år, hvilket afspejler den forholdsvis gode prognose for patienterne på dette behandlingstrin. Tilsvarende ligger PFS-rater omkring 90 % efter to år. Data for stringent komplet respons er også sammenlignelige efter induktionsbehandling (ca. 7 %), HDT/STS (ca. 14 %) og efter konsolidering (ca. 30 %). Datagrundlaget for både DaraBorThalDex og BorLenDex er karakteriseret ved få hændelser inden for studiernes opfølgningstid, og der er væsentlige usikkerheder forårsaget af forskelle mellem dansk behandlingspraksis og behandlingspraksis i studierne. På baggrund af datagrundlaget er det derfor ikke muligt at vurdere, om der er forskel på effekten af DaraBorThalDex og BorLenDex, hvad angår effektmålene overlevelse, PFS og responsrate (stringent komplet respons).

Sikkerhed

Sikkerhedsprofilerne er overordnet sammenlignelige. Thalidomid anvendes ikke i nuværende dansk behandlingspraksis på grund af en bekymring for bivirkninger, herunder særligt irreversibel perifer neuropati. Disse forbehold afspejles ikke af data fra CASSIOPEIA, hvilket kan skyldes, at thalidomid i studiet gives i kortere tid og i en lavere dosis end i andre behandlingsregimer med thalidomid samt udfordringer forbundet med sammenligning af data på tværs af studier.

Omkostningseffektivitet

Ansøger har indsendt en cost-utility-analyse baseret på de estimerede effekter fra den indirekte analyse. Medicinrådet vurderer dog, at der baseret på de tilgængelige data ikke kan konkluderes forskel i effekten på PFS eller OS i sammenligningen af DaraBorThalDex og BorLenDex. Da Medicinrådet antager, at der ikke er effektforskelle mellem de to behandlinger, udgøres den sundhedsøkonomiske analyse af en omkostningsminimeringsanalyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med DaraBorThalDex sammenlignet med BorLenDex. Medicinrådet præsenterer kun sammenligningen med BorLenDex og ikke en sammenligning med øvrige komparatorer, da 95 % af danske patienter i dag modtager denne behandling. Medicinrådet har derudover ekskluderet omkostninger efter den konsoliderende behandling, da disse forventes at være ens, uanset om patienterne har modtaget DaraBorThalDex eller BorLenDex som induktionsbehandling.

Resultaterne fra den analyse, som Medicinrådet finder mest sandsynlig (hovedanalysen), er præsenteret i Tabel 1. [REDACTED]

[REDACTED] AIP for lenalidomid er



estimeret af Amgros ud fra den nuværende AIP for lenalidomid, og der skal derfor tages forbehold for, at den kan ændres ved patentudløbet på lenalidomid.

Tabel 1. Resultat af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med BorLenDex, diskonterede tal

	DaraBorThalDex [DKK]	BorLenDex [DKK]	Forskel [DKK]
Totale omkostninger (beregnet med AIP)	601.334	127.089	474.245
Totale omkostninger (beregnet med SAIP)	████████	████████	████████

AIP: Apotekernes indkøbspris. SAIP: Sygehusapotekernes indkøbspris.

Lægemedlommelomkostningerne for ██████████ er den væsentligste parameter, der driver analysens resultat. Medicinrådet vurderer ikke, at der er væsentlig usikkerhed forbundet med lægemiddelforbruget ved induktionsbehandlingen, da behandlingsvarigheden er begrænset, og patienterne oftest gennemfører induktionsbehandlingen. Derudover gives daratumumab som fast dosis.

Medicinrådet anslår, at 10-15 % af patienterne i dansk praksis modtager konsoliderende behandling efter HDT/STS, uanset hvilken induktionsbehandling patienten har modtaget. Den konsoliderende behandling består af samme lægemiddelkombination (DaraBorThalDex eller BorLenDex), som blev givet som induktionsbehandling. Andelen af patienter, der modtager konsolidering, er usikker og har betydning for analysens resultat. Jf. produktresuméet for DaraBorThalDex skal alle patienter modtage konsoliderende behandling. En følsomhedsanalyse viser, at de estimerede inkrementelle omkostninger stiger til ca. ██████████ DKK pr. patient, hvis det antages, at alle patienter konsolideres.

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet anslår, at ca. 120 patienter kandiderer til behandling med DaraBorThalDex, og heraf estimeres det, at 10 % af patienterne vil modtage denne behandling, hvis den anbefales. Medicinrådet estimerer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af DaraBorThalDex som mulig standardbehandling vil være ca. ██████████ DKK årligt, når behandlingen er fuldt implementeret. Når analysen er udført med AIP (apotekernes indkøbspris, listepriisen), er budgetkonsekvenserne ca. 5,7 mio. DKK.



Indholdsfortegnelse

Anbefaling	2
Opsummering	3
Begreber og forkortelser	8
1. Baggrund	10
1.1 Problemstilling	10
1.2 Knoglemarvkræft	10
1.3 Daratumumab i kombination med bortezomib, thalidomid og dexamethason	11
1.4 Nuværende behandling	12
2. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed.....	14
2.1 Litteratursøgning	14
2.2 Kliniske studier.....	16
2.3 Vurdering af population, intervention og komparator	22
2.4 Population.....	23
2.5 Intervention	24
2.6 Komparator.....	25
2.7 Sammenligning af effekt	27
2.8 Sammenligning af sikkerhed	35
2.9 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	36
3. Sundhedsøkonomisk analyse	37
3.1 Analyseperspektiv.....	37
3.2 Metode, model og antagelser.....	37
3.3 Omkostninger	38
3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	43
3.5 Resultater.....	44
4. Budgetkonsekvenser.....	46
4.1 Estimat af patientantal og markedsandel.....	46
4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	46
5. Diskussion	47
6. Referencer.....	49
7. Sammensætning af fagudvalg	52



8.	Versionslog	53
9.	Bilag	54
9.1	Oversigt over inklusions- og eksklusionskriterier for studierne i vurderingen.....	54
9.2	Uønskede hændelser	56
9.3	Kaplan-Meier-plot for PFS-data fra CASSIOPEIA	58
9.4	Kaplan-Meier-plot for OS-data fra CASSIOPEIA	59
9.5	Kaplan-Meier-plot for PFS, EFS og OS fra FMG-02 BorLenDex [24]	60
9.6	Kaplan-Meier-plot for PFS og OS fra GRIFFIN for BorLenDex vs. DaraBorLenDex fra abstract [35]	60
9.7	Kaplan-Meier-plot for PFS og OS fra IFM-2009 [22]	61
9.8	Ekstrapolerede PFS- og OS-kurver	62



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
ASCO:	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASH:	American Society of Hematology
BorCyDex:	Bortezomib + cyklofosamid + dexamethason
BorDoxDex:	Bortezomib + doxorubicin + dexamethason
BorLenDex:	Bortezomib + lenalidomid + dexamethason
BorThalDex:	Bortezomib + thalidomid + dexamethason
CI:	Konfidensinterval
CR:	Komplet respons (<i>complete response</i>)
CT:	Computer tomografi
CTCAE:	Skala for toksicitet (<i>Common terminology criteria for adverse events</i>)
DaraBorDex:	Daratumumab + bortezomib + dexamethason
DaraLenDex:	Daratumumab + lenalidomid + dexamethason
DaraBorMelPred:	Daratumumab + bortezomib + melphalan + prednison
DaraBorThalDex:	Daratumumab + bortezomib + thalidomid + dexamethason
EHA	<i>European Hematology Association</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FDA:	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
HDT/STS:	Højdosis kemoterapi med stamcellestøtte
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRQoL:	<i>Health-related quality of life</i>
IMiDs:	Immunmodulerende stoffer
IMWG:	<i>International Myeloma Working Group</i>
IPD:	<i>Individual patient data</i>



ISPOR:	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
ISS:	<i>International staging system</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
LEN:	Lenalidomid
LEN-2Y:	Lenalidomid fast i 2 år (behandlingsarm i GMMG-MM5-studiet)
LDH:	Laktatdehydrogenase
MAIC:	<i>Matching-adjusted indirect comparison</i>
MM	Myelomatose
MRD:	Minimal resterende sygdom (<i>Minimal residual disease</i>)
NDMM	Nydiagnosticeret knoglemarvskræft (<i>newly Diagnosed Multiple Myeloma</i>)
NICE	<i>UK National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMA:	Netværksmetaanalyse
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	<i>Overall survival</i> (samlet overlevelse)
PFS:	<i>Progression free survival</i> (progressionsfri overlevelse)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
sCR:	Stringent komplet respons (<i>stringent complete response</i>)
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TEAE:	Behandlingskrævende bivirkninger (<i>Treatment-emergent adverse events</i>)



1. Baggrund

1.1 Problemstilling

I denne rapport tager Medicinrådet stilling til anvendelsen af daratumumab i kombination med bortezomib, thalidomid og dexamethason som induktionsbehandling til nydiagnosticerede patienter, som er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.

Indikationen har været godkendt af Det Europæiske Lægemiddelsagentur (EMA) siden den 12. december 2019.

Vurderingen er baseret på dokumentation indsendt af Janssen A/S.

1.2 Knoglemarvkræft

Knoglemarvskræft er en uhelbredelig, livstruende og livsforkortende, men behandlingsfølsom hæmatologisk kræftsygdom. Sygdommen kendes også som myelomatose og skyldes, at en type af hvide blodlegemer (plasmaceller) i knoglemarven ændrer karakter. Patienten kan på grund af nedsat funktion af knoglemarven opleve symptomer på svækket immunforsvar som infektioner og blodmangel, som medfører, at patienten oplever bl.a. træthed og åndenød. Ændringerne i knoglemarven fremmer aktiviteten af celler, som nedbryder knoglerne og reducerer aktiviteten af de celler, som opbygger knoglevæv. Derfor nedbrydes knoglerne, og patienten får øget risiko for knoglebrud, oplever knoglesmerter og får forhøjet kalk i blodet. Hos størstedelen af patienter med knoglemarvskræft kan der påvises et ikke-funktionelt antistof (M-komponent) eller dele heraf (frie lette kæder) i blod og urin. M-komponenten og de lette kæder dannes af de forandrede plasmaceller. Hos nogle patienter vil de lette kæder give anledning til nyreskader eller egentligt nyresvigt [1].

Knoglemarvskræft diagnosticeres ved blodprøver, urinprøve, knoglemarvsundersøgelse og CT-scanning af skelettet. De diagnostiske kriterier, som anvendes i Danmark, er anbefalet af International Myeloma Working Group (IMWG) [2]. Sygdommen er behandlingskrævende ved organpåvirkning, herunder skeletskade, nyrepåvirkning, forhøjet kalk i blodet og blodmangel (myeloma defining events, MDE-kriterier). Hos undergruppen, der endnu ikke har organpåvirkning, men har markant øget risiko for at udvikle dette inden for kort tid, bør behandling overvejes [1].

Knoglemarvskræft er den næsthøypigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark, hvor i alt ca. 2.300 patienter anslås at leve med sygdommen [3]. Der diagnosticeres ca. 390 behandlingskrævende patienter om året i Danmark, og medianalder ved diagnose er ca. 72 år [4]. Risikoen for at få knoglemarvskræft stiger med alderen og forekommer lidt hyppigere hos mænd end hos kvinder [1]. Antallet af patienter med knoglemarvskræft er stigende på grund af befolkningens stigende middellevealder samt forbedrede behandlingsmuligheder gennem de seneste tre årtier. Prognosen er forbedret efter indførelsen af højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT/STS) i begyndelsen af 1990'erne, efterfulgt af nye lægemidler (proteasomhæmmere, immunmodulerende stoffer (IMiDs) og



monoklonale antistoffer) samt forbedret knoglebeskyttende behandling. De senere år er en række nye lægemidler kommet på markedet, og flere præparater er aktuelt i klinisk afprøvning [5].

I dag er halvdelen af de patienter, der behandles med HDT/STS, fortsat i live efter ca. 7 år (den mediane overlevelse). Den mediane overlevelse for de patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS, er ca. 3 år [6]. Den mediane overlevelse for hele gruppen er 5 år. Den mediane overlevelse i baggrundsbefolkningen er for 70-årige ca. 16 år, baseret på beregninger af estimater fra Danmarks Statistik (www.dst.dk). Af de yngste patienter (≤ 65 år) er ca. 87 % i live efter 3 år og ca. 74 % i live efter 5 år. Ud over patienter, der er kandidater til HDT/STS, inkluderer denne gruppe også yngre patienter med væsentlig komorbiditet. For den samlede patientpopulation er 3- og 5-års overlevelsen henholdsvis 70 % og 53 % [4]. I kræftcellerne findes der en række forskellige kromosomforandringer (cytogenetiske afvigelser), der har betydning i forhold til prognosen, og hvordan lægemidlerne virker. På den baggrund opdeles sygdommen i højrisiko eller standardrisiko cytogenetik. Valg af behandling bør derfor foretages under hensyntagen til den enkelte patients risikoprofil [3,6,7]. Ud over den cytogenetiske risikoprofil inddrages det Internationale Prognostiske Staging System (ISS) og niveauet af laktatdehydrogenase (LDH) i patientens blod i den prognostiske vurdering. Alle faktorerne bør inddrages i en samlet vurdering for at vurdere, om patienten har en højrisikoprofil. I Danmark har risikoprofilen betydning i forhold til prognostisering og ved deltagelse i forskningsprojekter og anvendes i tiltagende grad ved behandlingsvalg, herunder f.eks. konsolidering og valg af vedligeholdelsesbehandling efter højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.

1.3 Daratumumab i kombination med bortezomib, thalidomid og dexamethason

Daratumumab markedsføres under handelsnavnet Darzalex. Det er et IgG1k monoklonalt antistof, som specifikt målrettes plasmaceller, der udtrykker det transmembrane overfladeprotein CD38. Ved at binde sig til CD38 aktiverer daratumumab immunsystemet. Daratumumab virker cytotoxisk og inducerer celledødelig fagocytose. Endvidere leder daratumumab til krydsbindinger af overfladeproteiner på myelomcellerne med celledød til følge.

Daratumumab er af EMA kategoriseret som Orphan drug [8]. Det er endvidere blevet vurderet via accelereret proces. Denne vurdering vedrører daratumumab i kombination med bortezomib, thalidomid og dexamethason til voksne patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft, som er kandidater til HDT/STS.

Daratumumab har derudover følgende EMA-godkendte indikationer [9–11]:

Til behandling af nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, som ikke er egnede til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte:

- I kombination med bortezomib, melphalan og prednison (DaraBorMelPred).
- I kombination med lenalidomid og dexamethason (DaraLenDex).



Til behandling af voksne patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har fået mindst én behandling:

- I kombination med lenalidomid og dexamethason (DaraLenDex) eller bortezomib og dexamethason (DaraBorDex).

Til behandling af patienter med recidiverende og refraktær knoglemarvskræft, som tidligere har fået behandling med en proteasomhæmmer og et immunmodulerende middel, og som har vist sygdomsprogression under den sidste behandling.

- Som monoterapi (i kombination med dexamethason)
- I kombination med pomalidomid og dexamethason.

Til AL-amyloidose:

- Til voksne patienter med systemisk letkædet AL-amyloidose i kombination med cyklofosfamid, bortezomib og dexamethason.

Behandlingsindikationen i anden linje og som monoterapi til recidiverende og refraktær sygdom er taget i brug, inden Medicinrådet blev etableret. Disse anvendelser er beskrevet i Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende knoglemarvskræft. DaraBor-MelPred er vurderet og anbefalet af Medicinrådet i juni 2021. De øvrige indikationer er ikke vurderet af Medicinrådet.

Daratumumab anvendes i vid udstrækning i anden linje, hvor det indgår i de mest anvendte behandlingskombinationer, uanset om patienterne tidligere er behandlet med højdosis kemoterapi og HDT/STS. En anbefaling af daratumumab som induktionsbehandling vil ikke have konsekvenser for brugen i anden linje, da induktionsbehandlingen er tidsbegrænset.

1.4 Nuværende behandling

Behandlingen af knoglemarvskræft varetages på de hæmatologiske afdelinger. Den medicinske behandling består af forskellige lægemiddelkombinationer, der har vist sig mere virksomme end enkeltstofbehandlinger [12]. Behandlingen er ikke helbredende, så ud over forlænget overlevelse er målet med behandlingen at give patienterne længst mulige sygdomsfrie perioder med bedst mulig livskvalitet. Der diagnosticeres ca. 390 behandlingskrævende patienter om året i Danmark [4]. Af disse er ca. 120 patienter kandidater til HDT/STS og dermed også behandling med DaraBorThalDex.

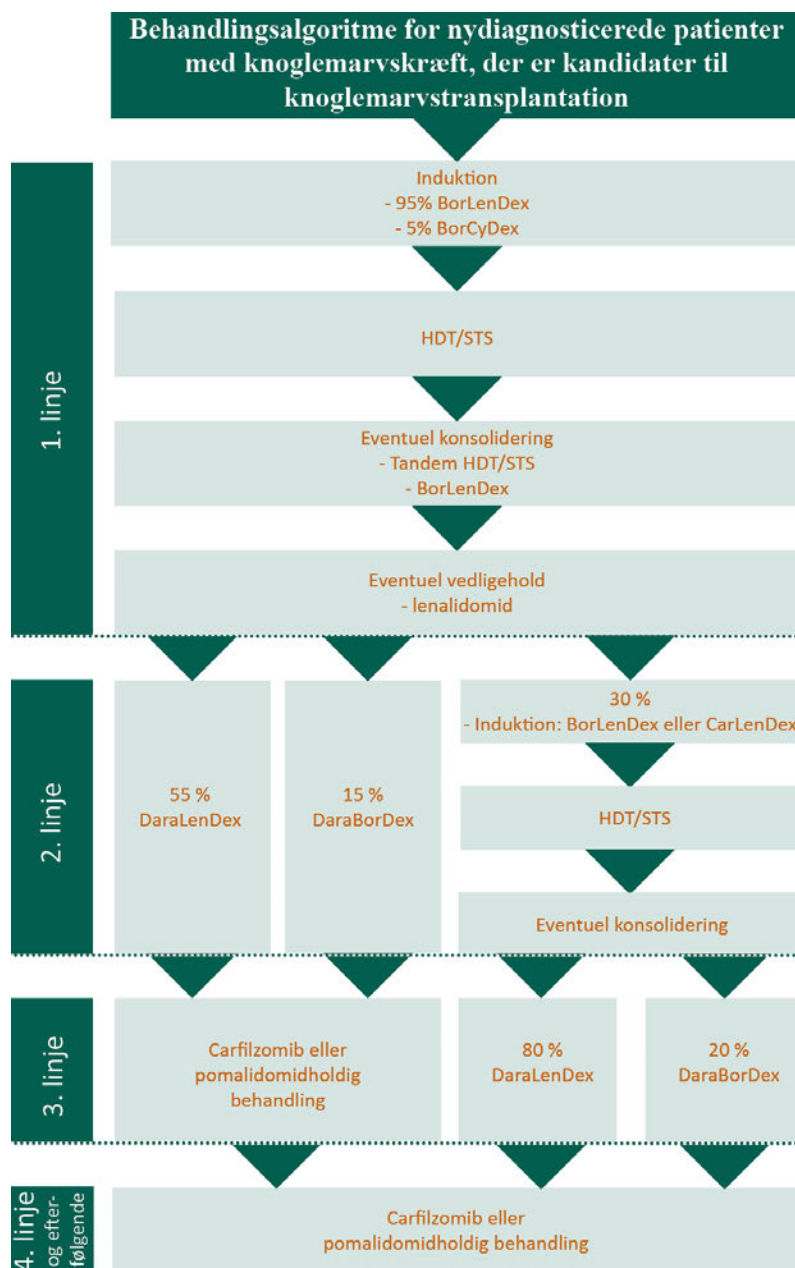
Behandlingsalgoritmen for et helt behandlingsforløb er skitseret i Figur 1 nedenfor.

Patienter, der diagnosticeres med behandlingskrævende knoglemarvskræft og kandidater til HDT/STS, påbegynder induktionsbehandling med henblik på efterfølgende perifer stamcellehøst og HDT/STS bestående af højdosis melphalan med stamcellestøtte, hvis de vurderes at være kandidater til det [7].

Det er en individuel vurdering, som foretages af lægen i samråd med patienten, hvorvidt patienten er kandidat til HDT/STS. Typisk vil en kandidat være i god almentilstand, uden betydende komorbiditet og yngre end 70 år. Patienter, som modtager HDT/STS, har en



bedre prognose end de patienter, der ikke er kandidater til behandlingen [7]. I nuværende dansk klinisk praksis anvendes en kombination af bortezomib, lenalidomid og dexamethason (BorLenDex) som førstevalg til induktionsbehandling til patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft, der kandiderer til HDT/STS. I få tilfælde (under 5 %), hvor patienten har nedsat nyrefunktion, anvendes en kombination af bortezomib, cyklofosfamid og dexamethason (BorCyDex) [1]. Ingen af disse behandlinger har indikation til anvendelse som induktionsbehandling og anvendes derfor off-label.



Figur 1. Nuværende behandlingsalgoritme for patienter, som er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte



Bortezomib i kombination med thalidomid og dexamethason (BorThalDex) har indikation til induktionsbehandling, men anvendes yderst sjældent i dansk klinisk praksis på grund af bivirkningsprofilen. Det skyldes især en risiko for irreversibel perifer neuropati, som ifølge danske retningslinjer vurderes uacceptabel på dette tidspunkt i patienternes behandlingsforløb [13].

Efter HDT/STS gives eventuelt konsoliderende behandling (10-15 % af patienterne og efterfølgende vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid (50-70 % af patienterne). Behovet for konsolidering afhænger af cytogenetik, og om responset på HDT/STS-behandlingen er dårligere end VGPR (*Very Good Partial Response*), vurderet på baggrund af IMWG-kriterier. Den konsoliderende behandling udgøres enten af 2-4 serier med bortezomib, lenalidomid og dexamethason eller af endnu en HDT/STS-behandling afhængig af patientens respons og bivirkninger ved den første HDT/STS.

Når patienterne efter deres førstelinjebehandling progredierer og igen har behov for behandling, vil behandlingsvalget stå mellem en ny HDT/STS-behandling eller behandling med en kombination af kemoterapi og et antistof – typisk daratumumab i kombination med enten lenalidomid eller bortezomib (Figur 1).

2. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning efter kliniske studier af relevans for behandlingskombinationen DaraBorThalDex eller komparatorer til behandling af knoglemarvskræft hos NDMM-patienter, der kandiderer til HDT/STS.

Ansøger har foretaget en systematisk litteratursøgning i følgende tre databaser: MEDLINE (og MEDLINE via PubMed), Embase og Cochrane Library. Søgningen var begrænset til studier i første linje, men var ikke begrænset til specifikke behandlinger eller subpopulationer. Derudover har de søgt efter konferenceabstract fra videnskabelige selskaber (ASCO, ASH, EHA, IMWG og ISPOR). Ansøger har udvalgt referencer med data for interventionen og de tre komparatorer BorThalDex, BorLenDex og BorCyDex. Medicinrådet vælger kun at inkludere den ene komparator, BorLenDex, i vurderingen, da den anvendes til ca. 95 % af patienterne i dansk klinisk praksis.

Ansøger har identificeret 115 referencer og inkluderet 11 referencer fra tre studier. I to af studierne er interventionen sammenlignet direkte med komparatoren BorThalDex (CASSIOPEIA, 7 referencer), og BorLenDex + HDT/STS er sammenlignet med BorLenDex alene (IFM-2009, 2 referencer). Medicinrådet ekskluderer det ene studie (GMMG-MM5, 2 referencer), da behandlingen (BorCyDex) ikke er relevant som komparator. Blandt de 104 referencer, ansøger har ekskluderet, var der syv studier med data for BorLenDex.



Da BorLenDex anvendes som induktionsbehandling hos 95 % af de danske patienter, vurderer Medicinrådet, at det er BorLenDex, der er den mest relevante komparator.

Blandt de syv inkluderede referencer fra CASSIOPEIA-studier er en MAIC-analyse, der er publiceret i 2020, og som sammenligner effektdata fra de tre studier. Ansøger har opdateret MAIC-analysen med data fra et senere data-cut og inkluderet den opdaterede analyse i ansøgningen som *data on file*.

Blandt de syv studier med data for BorLenDex, som ansøger har ekskluderet (tabel 69 i ansøgningen), har Medicinrådet fundet anledning til at inkludere data fra to studier (FMG-MM02 og GRIFFIN) til at belyse effekten af BorLenDex og supplere data fra IFM-2009. Ingen af studierne er inkluderet i den MAIC-analyse, ansøger har indsendt. FMG-MM02-studiet er et lille et-armet studie (n=80), og data er ikke opgjort, så det kan indgå i MAIC-analysen. GRIFFIN-studiet rapporterer meget tidlige data fra en sammenligning mellem DaraBorLenDex og BorLenDex. Medicinrådet vurderer, at data fra de to studier kan belyse effekt og sikkerhed for BorLenDex og kvalificere MAIC-analysens resultater, om end de ikke indgår i analysen. Forskellene mellem ansøgers og Medicinrådets datagrundlag fremgår af Tabel 2.

Ansøger har også inkluderet rapporter fra EMA og FDA. Efter ansøgningstidspunktet er der publiceret endnu en artikel fra CASSIOPEIA med data for effekten af vedligeholdelsesbehandling med daratumumab efter transplantation, som ikke indgår i ansøgningen [14].

Tabel 2. Datagrundlag i ansøgers ansøgning og i Medicinrådets vurdering

Ansøgers datagrundlag		Medicinrådets datagrundlag
Intervention		
DaraBorThalDex	CASSIOPEIA	CASSIOPEIA
Komparator		
BorLenDex	IFM-2009	IFM-2009 FMG-MM02 GRIFFIN
BorCyDex	MMG-MM05	Ingen
BorThalDex	CASSIOPEIA	Ingen
Statistisk sammenligning		
DaraBorThalDex vs. BorLenDex	MAIC	MAIC og indirekte naiv sammenligning



2.2 Kliniske studier

De fire studier, Medicinrådet har inkluderet som dokumentation for effekt og sikkerhed for intervention og komparatoren BorLenDex, er beskrevet i flere detaljer nedenfor og listet i Tabel 3.

CASSIOPEIA er det eneste af de tre identificerede studier, der har data for Dara-BorThalDex. I CASSIOPEIA sammenlignes DaraBorThalDex med BorThalDex. De tre andre studier er inkluderet for at kunne sammenligne med den nuværende standardbehandling BorLenDex. Der findes ikke studier, som direkte sammenligner DaraBorThalDex med BorLenDex, hvorfor sammenligningen med denne er indirekte. Der er udført en MAIC-analyse, hvor DaraBorThalDex sammenlignes med BorLenDex baseret på CASSIOPEIA samt data fra IFM-2009.

2.2.1 CASSIOPEIA

CASSIOPEIA er et randomiseret, open-label kontrolleret, parallelgruppe, multicenter fase 3-studie, der sammenligner effekt og sikkerhed for induktionsbehandling med Dara-BorThalDex vs. BorThalDex hos patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft, som er kandidater til HDT/STS. Diagnosen blev stillet ud fra IMWGs diagnostiske kriterier.

I alt blev 1.085 nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft inkluderet i CASSIOPEIA. Patienterne blev rekrutteret fra 111 forskellige europæiske centre mellem 2015 og 2017. De inkluderede patienter blev randomiseret 1:1, så 543 patienter modtog Dara-BorThalDex-behandling, og 542 patienter modtog BorThalDex-behandling. In- og eksklusionskriterier fremgår af bilag 9.1, studiekarakteristika i Tabel 3, og baseline karakteristika for patienterne fremgår af Tabel 5. CASSIOPEIA-studiet er den primære datakilde for ansøgningen til EMA. Det første *data-cut* har en median opfølgning på 18,8 måneder. Herefter blev patienterne randomiseret igen 1:1, og halvdelen af hver behandlingsarm fik vedligeholdelsesbehandling med daratumumab frem til progression, mens den anden halvdel ikke fik vedligeholdelsesbehandling (observation). Det efterfølgende *data-cut* har en median opfølgning på yderligere 10,3 måneder, og den samlede mediane opfølgning bliver således i alt 29,2 måneder [15–21]. Det er dette *data-cut*, ansøger anvender i den opdaterede MAIC-analyse, som danner grundlag for den sundhedsøkonomiske analyse. Ansøger har i ansøgningen også inkluderet data fra CASSIOPEIA med en opfølgningstid på 44 måneder, men disse data indgår ikke i MAIC-analysen.

Ansøger inkluderer data for overlevelse og PFS fra subgruppen af patienter, der har fået DaraBorThalDex uden efterfølgende vedligeholdelsesbehandling med daratumumab (DaraBorThalDex-obs), men i opgørelsen over uønskede hændelser og i det data, der indgår i MAIC-analysen, indgår også de patienter, der har fået vedligeholdelsesbehandling med daratumumab. Det giver anledning til indirekthed og usikkerhed om resultaterne af analysen, da vedligeholdelsesbehandling med daratumumab ikke er en del af den ansøgte indikation.



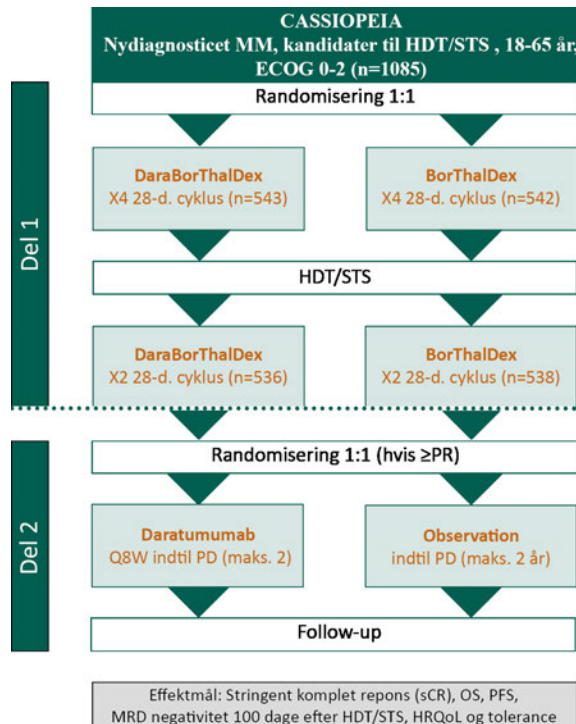
Table 3. Inkluderede studier i Medicinrådets datagrundlag

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål
CASSIOPEIA [NCT02541383] [15–21]	Nydiagnosticerede knoglemarvskræftpatienter, som kandiderer til HDT/STS (n=1085)	DaraBorThalDex som induktion og konsoliderende behandling (+/- efterfølgende vedligeholdelsesbehandling med daratumumab) (n=543)	BorThalDex som induktion og konsoliderende behandling (+/- efterfølgende vedligeholdelsesbehandling med daratumumab) (n=542)	Primært: Andel med sCR 100 dage efter transplantation Sekundært: PFS, OS, CR-rate, MRD-negativitet, andel med post induktion sCR, OS
IFM-2009 [NCT01191060] [22,23]	Nydiagnosticerede knoglemarvskræftpatienter, som kandiderer til HDT/STS (n=700)	BorLenDex som induktion og konsoliderende behandling med efterfølgende vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid i maksimum ét år (n=350)	BorLenDex uden HDT/STS (n=350)	Primært: PFS Sekundært: Responsrate, tid til progression, sikkerhed, OS
FMG-MM02 [NCT01790737] [24]	Nydiagnosticerede patienter (n=80)	BorLenDex som induktion + vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid (n=54)	Ingen	Primært: MRD-negativitet, PFS, OS Sekundært: Uønskede hændelser
GRIFFIN [NCT02874742] [25]	Nydiagnosticerede knoglemarvskræftpatienter, som kandiderer til HDT/STS (n=207)	DaraBorLenDex som induktion og konsoliderende behandling samt vedligeholdelsesbehandling med daratumumab (evt. kombineret med Dex) (n=104)	BorLenDex som induktion og konsoliderende behandling samt vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid (evt. kombineret med Dex) (n=103)	Primært: sCr Sekundært: CR, VGPR, MRD-negativitet, partiel respons tid til progression, PFS og OS, varighed af respons (hvoraf en del af dem endnu ikke er publiceret)

BorCyDex: Bortezomib + cyklofosfamid + dexamethason, BorDoxDex: Bortezomib + doxorubicin + dexamethason, BorLenDex: Bortezomib + lenalidomid + dexamethason, BorThalDex: Bortezomib + thalidomid + dexamethason, CR: Komplet respons (complete response), DaraBorThalDex: Daratumumab + bortezomib + thalidomid + dexamethason, HDT/STS: Høj dosis kemoterapi med stamcellestøtte, MRD: Minimal residual sygdom (minimal residual disease), OS: Samlet overlevelse (overall survival), PFS: Progressionsfri overlevelse, sCR: Stringent komplet respons, TTP VGPR: Meget godt (Very Good) partielt respons.



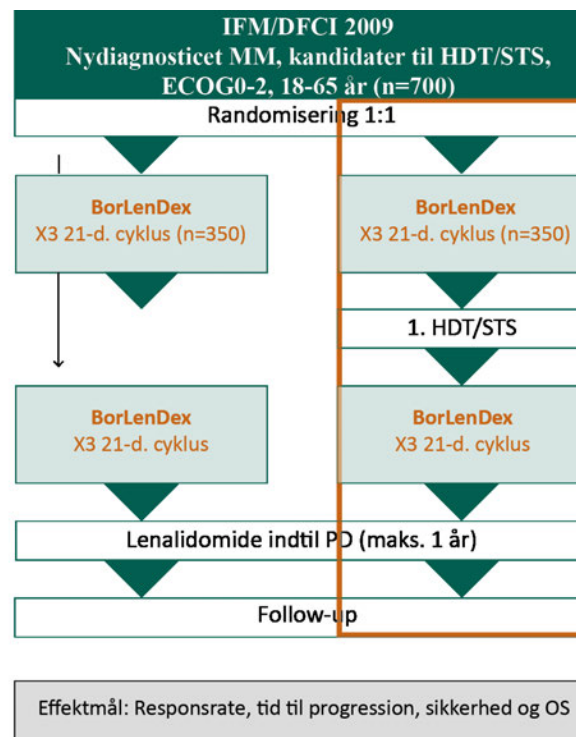
Ansøger anvender CASSIOPEIA som datagrundlag for en direkte sammenligning af DaraBorThalDex med BorThalDex samt for indirekte sammenligning af DaraBorThalDex og BorThalDex med BorLenDex og BorCyDex. Medicinrådet inkluderer i vurderingen kun sammenligningen mellem DaraBorThalDex og BorLenDex, da ca. 95 % af danske patienter behandles med BorLenDex.



Figur 2. CASSIOPEIA studiedesign

2.2.2 IFM-2009

IFM-2009 er et open-label, randomiseret multicenter fase 3-studie med 700 nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, som var kandidater til HDT/STS. Patienterne blev diagnosticeret efter International Myeloma Foundation 2003 Diagnostic Criteria [26]. Patienterne blev rekrutteret fra i alt 69 forskellige centre i Frankrig, Belgien og Schweiz mellem 2010 og 2012. Formålet var at evaluere, om HDT/STS i kombination med BorLenDex giver bedre PFS sammenlignet med BorLenDex alene hos patienter mellem 18 og 65 år. Patienternes baselinekarakteristik fremgår af Tabel 5. Effektmålene medtaget i denne ansøgning er PFS, OS og bivirkninger. Patienterne blev fulgt i op til 4 år. I ansøgningen er behandlingsarmen, som modtager HDT/STS i kombination med BorLenDex, medtaget som komparator. Induktionsbehandlingen var 3 serier med BorLenDex. Efter transplantation blev behandlingen konsolideret med 2 serier BorLenDex med reduceret dosis af dexamethason (10 mg). Alle patienterne i studiet modtog vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid i et år (10 mg i 3 måneder, hvorefter det blev øget til 15 mg, hvis patienterne tålte det) [22,23].



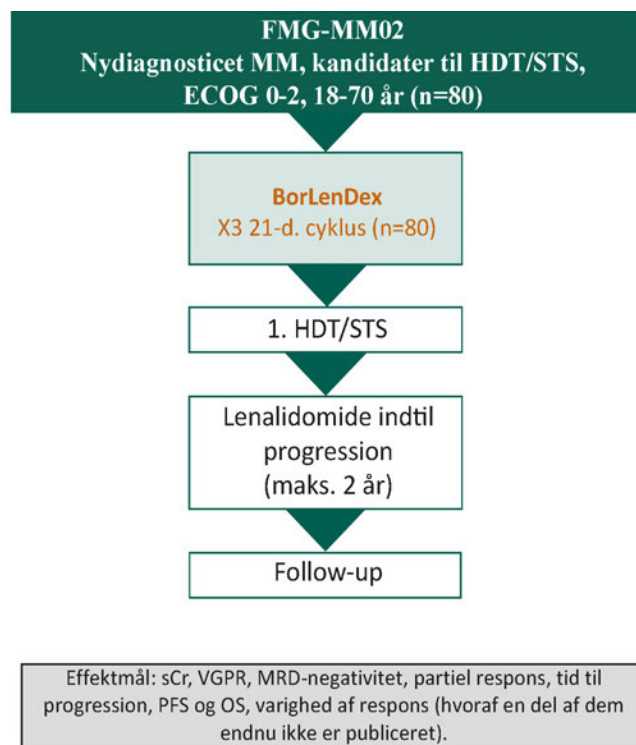
Figur 3. IFM-2009 studiedesign. Kun data fra den ene arm (markeret med orange) indgår i vurderingen.

2.2.3 FMG-MM02

FMG-MM02 er et enkeltarmet fase 2-studie, som havde til formål at undersøge responsrater og MRD-negativitet efter induktionsbehandling med BorLenDex og efterfølgende HDT/STS. Patienterne blev – efter diagnosticering baseret på IMWG-kriterierne – randomiseret til to forskellige stamcellemobiliserende behandlinger. Alle fik BorLenDex som induktionsbehandling. Patienterne blev rekrutteret fra 12 forskellige centre i Finland mellem 2013 og 2015 og inkluderede i alt 80 nydiagnosticerede patienter, der var kandidater til HDT/STS. Patienterne blev behandlet med BorLenDex i 3 serier af 21 dage som induktionsbehandling inden HDT/STS. Ingen af patienterne fik konsoliderende behandling, og kun en del af patienterne fik efterfølgende vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid til progression eller intolerable bivirkninger. Den samlede dosis af induktion og konsolidering er derfor mindre end i klinisk praksis og mindre end i GRIFFIN-studiet, som beskrives nedenfor. Kun 74 % af patienterne, der startede induktionsbehandling, gennemførte HDT/STS, hvilket er væsentligt lavere end i dansk praksis og bidrager med usikkerhed til fortolkningen af data [24]. Det kan skyldes, at flere patienter end i de øvrige studier er i dårligere performance-stadie og med dårligere nyrefunktion end i IFM-2009 og GRIFFIN. Resultaterne for PFS og OS er opgjort separat for patienter, der fik vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid, og Medicinrådet vurderer, at disse reflekterer dansk praksis bedst. Patienternes baselinekarakteristik fremgår af Tabel 5. Studiet rapporterer data for PFS, OS, uønskede hændelser og MRD-negativitet, som Medicinrådet i sin vurdering anvender til at supplere data fra de øvrige studier. Data er ikke opgjort, så det kan indgå i en sammenlignende statistisk analyse, men kan anvendes som



supplement til IFM-2009. Data for MRD-negativitet vil blive brugt i en kvalitativ sammenligning mellem DaraBorThalDex og BorLenDex.



Figur 4. FMG-MM02 Studiedesign

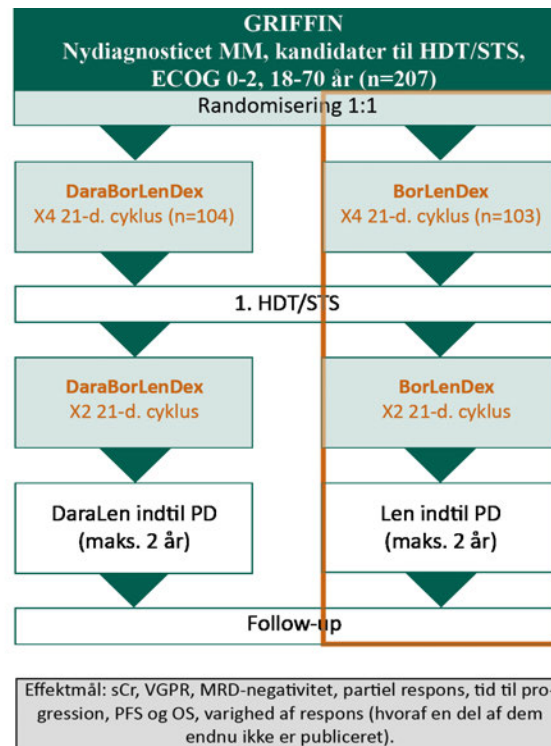
2.2.4 GRIFFIN

GRIFFIN er et multicenter, randomiseret, open-label, aktivt-kontrolleret fase 2-studie designet af Janssen Oncology i samarbejde med Alliance Foundation Trials. Studiet havde til formål at sammenligne effekt og sikkerhed for induktions- og konsoliderende behandling med DaraBorLenDex (n=104) vs. BorLenDex (n=103) med knoglemarvskræft. De inkluderede patienter var alle nydiagnosticerede og kandidater til HDT/STS. Patienterne blev rekrutteret mellem 2016 og 2018 fra 35 amerikanske centre. Diagnosen blev stillet efter IMWG-kriterierne. Patienterne blev stratificeret efter ISS (I, II eller III) og kreatininclearance (30-50 eller > 50 mL/min). Alle patienter fik fire 21-dages serier induktionsbehandling og to 21-dages serier af konsoliderende behandling med enten DaraBorLenDex eller BorLenDex alt efter behandlingsgruppen. Alle patienter modtog lenalidomid (i DaraBorLenDex-gruppen blev denne kombineret med daratumumab) vedligeholdelsesbehandling enten indtil progression eller i op til to år [25].

Patienternes baselinekarakteristik fremgår af Tabel 5. Studiet rapporterer data for uønskede hændelser og effekt, som Medicinrådet anvender i vurderingen til at supplere data fra de øvrige studier. Data indgår ikke i en sammenlignende statistisk analyse, men anvendes som supplement til IFM-2009. Medicinrådet benytter i vurderingen data i en kvalitativ sammenligning mellem DaraBorThalDex og BorLenDex. Den prædefinerede



primære analyse blev foretaget med en median opfølgningstid på 13,5 måneder. Det seneste data er fra en median opfølgningstid på 27,4 mdr.



Figur 5. GRIFFIN studiedesign. Kun data fra den ene arm (markeret med orange) indgår i vurderingen.



2.3 Vurdering af population, intervention og komparator

Tabel 4. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i ansøgningen	Medicinrådets vurdering	Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse
Population	Nydiagnosticerede patienter, som er kandidater til HDT/STS	Medicinrådet vurderer, at populationen afspejler dansk klinisk praksis.	Den sundhedsøkonomiske analyse baseres på data fra ITT-populationen i CASSIOPEIA.
Intervention	DaraBorThalDex	Medicinrådet bemærker, at der i den sammenlignende analyse (MAIC-analysen) indgår patienter, der har fået vedligeholdelsesbehandling med daratumumab, hvilket ikke er en del af den godkendte indikation eller ansøgte anvendelse.	Medicinrådet anvender effektdata fra CASSIOPEIA, hvor patienterne fik vedligeholdelsesbehandling med daratumumab. Den sundhedsøkonomiske analyse medregner ikke omkostninger til vedligeholdelsesbehandling med daratumumab.
Komparator	BorThalDex, BorCyDex og BorLenDex	Medicinrådet inkluderer kun BorLenDex som komparator i vurderingen, da ca. 95 % af danske patienter behandles med BorLenDex. Medicinrådet bemærker, at der er væsentlige forskelle mellem den behandling, der danner grundlag for data for komparatoren BorLenDex i den statistiske analyse (MAIC-analysen), og den behandling, der anvendes i dansk klinisk praksis.	Medicinrådet inkluderer kun BorLenDex som komparator i den sundhedsøkonomiske analyse.
Effekt mål	PFS, OS, toksicitet, HRQoL	Medicinrådet inkluderer også data for MRD-negativitet.	Medicinrådet inkluderer kun data for PFS og OS i den sundhedsøkonomiske analyse.



2.4 Population

De ca. 120 patienter om året, der har nydiagnosticeret knoglemarvskræft, og som er kandidater til HDT/STS, behandles i dag hovedsageligt med BorLenDex som induktionsbehandling (ca. 95 %). De resterende patienter (~5 %) behandles med BorCyDex, som er et godt behandlingsalternativ for patientgruppen med nyrepåvirkning. Kun ganske få patienter behandles med BorThalDex. Patienterne er typisk under 70 år, uden betydende organpåvirkning og med forudgående højt funktionsniveau. Baseline patientkarakteristika for de relevante studiearme fremgår af Tabel 5.

Tabel 5. Baselinekarakteristik for patienter i de inkluderede studier

	DaraBorThalDex		BorLenDex	
	CASSIOPEIA [15] (n=543)	IFM-2009 [22] (n=350)	GRIFFIN [25] (n=103)	FMG-MM02 [24] (n=80)
Alder, median år (spænd)	59 (22-65)	60 (30-66)	61 (40-70)	63 (40-70)
Køn, mænd	58 %	61 %	58,3 %	53 %
Myelomatose type:				
IgG	61 %	64 %	-	64 %
IgA	15 %	21 %	-	20 %
Light chain	9 %	13 %	-	16 %
Andet	15 %	2 %	-	0 %
ISS staging:				
ISS I	38 %	34 %	48,5 %	26 %
ISS II	47 %	49 %	35,9 %	55 %
ISS III	15 %	17 %	13,6 %	19 %
ECOG:				
0	49 %	-	39,2 %	-
1	41 %	-	51,0 %	-
2	10 %	-	9,8 %	-
Cytogenetisk profil:				
Standard risiko	85 %	83 %	85,6 %	86 %
Højrisiko	15 %	17 %	14,4 %	14 %

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vurderer, at baselinekarakteristika for patienterne i de inkluderede studier er tilstrækkeligt sammenlignelige til, at data fra studierne kan sammenlignes og ligeledes er sammenlignelige med nydiagnosticerede patienter, som kandidater til HDT/STS i Danmark. Dog ekskluderes patienter med nyreinsufficiens fra CASSIOPEIA, GRIFFIN og IFM-2009. Det medfører, at andelen med ISS 3 er mindre end i dansk klinisk praksis. Behandlingsarmene inden for de enkelte studier er generelt velafbalancerede, hvad angår baselinekarakteristika.



2.5 Intervention

I den ansøgte behandlingskombination er daratumumab kombineret med bortezomib, thalidomid og dexamethason (DaraBorThalDex) til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft, som er kandidater til HDT/STS. Den godkendte dosering forløber, som det fremgår af Tabel 6.

Tabel 6. Dosering af DaraBorThalDex i studiet CASSIOPEIA, der indgår i Medicinrådets vurdering

DaraBorThalDex	CASSIOPEIA
Induktionsbehandling	
Varighed	4 serier af 28 dage
Daratumumab 16 mg/kg i.v.	Dag 1, 8, 15 og 22 i 2 serier, dernæst 1 gang hver anden uge i 2 serier
Bortezomib 1,3 mg/m ² s.c.	Dag 1, 4, 8 og 11 (med mulighed for ændring fra 2 gange ugentligt til 1 gang ugentligt ved bivirkninger)
Thalidomid 100 mg p.o.	Dag 1-28
Dexamethason 20-40 mg p.o.	I serie 1-2 gives 40 mg på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23. I serie 3-4 gives 40 mg på dag 1 og 2, og 20 mg gives på dag 8, 9, 15 og 16
Konsoliderende behandling	
Varighed	2 serier af 28 dage
Daratumumab 16 mg/kg i.v.	1 gang hver anden uge i 2 serier
Bortezomib 1,3 mg/m ² s.c.	Dag 1, 4, 8 og 11 (med mulighed for ændring fra 2 gange ugentligt til 1 gang ugentligt ved bivirkninger)
Thalidomid 100 mg p.o.	Dag 1-28
Dexamethason 20 mg p.o.	Dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16
Vedligeholdelsesbehandling (ikke en del af den ansøgte indikation)	
Varighed	Til progression eller intolerance, maks. 2 år
Daratumumab for halvde- len af patienterne, der indgik i 2. randomisering (de patienter, der efter 100 dage opnåede partielt respons eller bedre) 16 mg/kg i.v	1 gang hver 8. uge



Medicinrådets vurdering

Medicinrådet forventer ikke, at der i dansk klinisk praksis vil foretages ændringer af doseringen af bortezomib og thalidomid. Dosis af dexamethason er høj og vil forventes væsentlig lavere i dansk klinisk praksis. Daratumumab forventes i dansk klinisk praksis at gives som subkutan injektion og ikke som i CASSIOPEIA, hvor det blev administreret intravenøst. Forskellen i administrationsvej har betydning for den tid, patient og sundhedspersonale bruger på administrationen, men Medicinrådet vurderer derudover ikke, at det vil have betydning for tolkningen af data for effekt og sikkerhed. EMA har tidligere gennemgået og godkendt data for sammenligningen mellem i.v. og subkutan administration [27]. I den sundhedsøkonomiske analyse antages det i overensstemmelse med forventningen til dansk klinisk praksis, at daratumumab kun gives subkutant (1.800 mg s.c.). Medicinrådet bemærker, at der i datagrundlaget for MAIC-analysen indgår patienter, der er behandlet med vedligeholdelsesbehandling med daratumumab, og som ikke er en del af indikationen.

2.6 Komparator

I dansk klinisk praksis anvendes til ca. 95 % af patienterne som udgangspunkt 4 serier af BorLenDex som induktionsbehandling inden HDT/STS. Behandlingen konsolideres som udgangspunkt ikke, medmindre patienterne har højrisiko cytogenetik, og de har respons dårligere end VGPR (*Very Good Partial Response*). Når behandlingen konsolideres, anvendes typisk 2-4 serier med BorLenDex. Hovedparten af patienterne opstartes i vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid (10 mg i 21 af 28 dage) indtil progression eller intolérable bivirkninger.

BorLenDex doseres i hhv. IFM-2009 [22,23], FMGMM02 og GRIFFIN [25] som angivet i Tabel 7.

Tabel 7. Dosering af BorLenDex i de tre studier, der indgår i Medicinrådets vurdering

BorLenDex	IFM/DFCI 2009	FMGMM02	GRIFFIN
Induktionsbehandling			
Varighed	3 serier af 21 dage	3 serier af 21 dage	4 serier af 21 dage
Bortezomib 1,3 mg/m ² s.c.	Dag 1, 4, 8 og 11	Dag 1, 4, 8 og 11	Dag 1, 4, 8 og 11
Lenalidomid 25,0 mg p.o.	Dag 1-14	Dag 1-14	Dag 1-14
Dexamethason 20 mg p.o.	Dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12	Dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12	Dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12



BorLenDex	IFM/DFCI 2009	FMGMM02	GRIFFIN
Konsoliderende behandling			
Varighed	2 serier af 21 dage	Ingen	2 serier af 21 dage
Bortezomib 1,3 mg/m ² s.c.	Dag 1, 4, 8 og 11	-	Dag 1, 4, 8 og 11
Lenalidomid 25,0 mg p.o.	Dag 1-14	-	Dag 1-14
Dexamethason 20 mg p.o.	Dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12	-	Dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 15 og 16
Vedligeholdelsesbehandling			
Varighed	<i>Til progression eller uacceptable bivirkninger</i>	<i>Til progression eller uacceptable bivirkninger</i>	<i>Til progression eller uacceptable bivirkninger, maks. 2 år</i>
Lenalidomid 10 mg	Dagligt i 3 måneder, herefter øges dosis til 15 mg, hvis patienten tåler det.	Dagligt dag 1-21 af 28 dages serier	Dag 1-21 i 3 serier af 28 dage, herefter øges dosis til 15 mg dag 1- 21 i serier af 28 dage, hvis patienten tåler det.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet vurderer, at der er forhold i datagrundlaget for alle de tre studier med behandlingskombinationen BorLenDex, som bidrager med væsentlig usikkerhed til den sammenlignende analyse. IFM-2009 rekrutterede patienter mellem 2010 og 2012. Det medfører en indirekthed i forhold CASSIOPEIA-studiet, der rekrutterede patienter fem år senere, og til nuværende dansk klinisk praksis, idet især efterfølgende behandlinger har ændret sig og er mere effektive i dag, end de var tidligere. Også underliggende behandlingspraksis bliver hele tiden forbedret. Behandlingen i alle tre studier, IFM-2009, FMGMM2 og GRIFFIN, adskiller sig fra den danske behandlingspraksis, hvor der gives 4 serier BorLenDex inden transplantation, og hvor behandlingen som udgangspunkt ikke konsolideres efter transplantation. Hovedparten af patienterne (ca. 70 %) opstartes med vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid (10 mg) indtil sygdomsprogression. Vedligeholdelsesbehandling gives i Danmark kun i 21 ud af seriens 28 dage, men til gengæld ud over det maksimum ene år, som gør sig gældende i IFM-2009. Fordi studiet rekrutterede patienter fem år tidligere end CASSIOPEIA, og fordi behandlingspraksis løbende forbedres, er det forventeligt, at nuværende praksis med BorLenDex vil give bedre effekt end den, der observeres i IFM-2009. Det bidrager med usikkerhed til den statistiske sammenligning mellem CASSIOPEIA og IFM-2009 i MAIC-analysen. Forskellene i anvendelse af BorLenDex som induktionsbehandling i dansk klinisk praksis bidrager med



yderligere usikkerhed til sammenligningen mellem DaraBorThalDex og nuværende dansk standardbehandling. Af de tre studier med data for BorLenDex er det GRIFFIN-studiet, der ligner dansk behandlingspraksis bedst.

2.7 Sammenligning af effekt

2.7.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har foretaget en *matching adjusted indirect comparison* (MAIC) for at sammenligne effekt (OS og PFS) af DaraBorThalDex med BorLenDex. MAIC-analysen med data fra det tidligste data-cut i CASSIOPEIA er publiceret [28]. Ansøgningens analyse med et senere data-cut er ikke publiceret. En uforankret MAIC-analyse gør det muligt at sammenligne data fra to studiearme i forskellige studier, uden at de er forbundet af en fælles komparator, som er tilfældet her. I en MAIC-analyse er det muligt at justere for udvalgte forskelle i baselinekarakteristika mellem studierne patientpopulationer, som forventes at kunne påvirke effekten af interventionen (*effect modifiers*), eller som har prognostisk betydning (*prognostic factors*). Analysen forudsætter, at der er data på individniveau tilgængeligt for mindst det ene studie – i dette tilfælde CASSIOPEIA. I analysen vægtes patienterne i CASSIOPEIA ud fra en række variable, så populationen i CASSIOPEIA kommer til at ligne populationen i IFM-2009, og analysen giver herefter et estimat for, hvordan effekten af DaraBorThalDex ville være i en population svarende til populationen i IFM-2009. MAIC-analysen, som ansøger har udført, giver et HR-estimat for OS og PFS (DaraBorThalDex vs. BorLenDex).

Ansøgers MAIC-analyse justerer så vidt muligt for tilgængelige baselinekarakteristika (effekt-modifiers og prognostiske faktorer), men er begrænset af de tilgængelige baselinekarakteristika i IFM-2009 [22,23].

Analysen justerer for følgende parametre: alder, køn, ISS-stadie og myeloma-type (inddelt efter IgG eller andet). Der er således ikke justeret for performance status, ISS + LDH, cytogenetik og nyrefunktion i analysen, som er relevante *effect modifiers* og *prognostic factors*, der også har betydning for prognose og/eller behandlingseffekt/-valg inden for myelomatose. I det konkrete tilfælde, hvor patienterne vurderes at være kandidater til HDT/STS, vil alle patienterne formentlig have en god performance status, og der må også forventes forholdsvis ens LDH-niveauer i patientpopulationerne, hvorfor manglende matching af disse faktorer sandsynligvis ikke vil have større betydning. Det forventes også, at andelen af patienter med ufavorabel cytogenetik (15-20 %) er sammenlignelig på tværs af studierne, da kun nydiagnosticerede patienter indgår, og da medianalderen for disse er ens i studierne (DaraBorThalDex: 58 år og BorLenDex: 60 år). Patienter med dårlig nyrefunktion er ekskluderet i CASSIOPEIA såvel som i IFM-2009. I analysen er der matchet for køn, som ikke forventes at have indflydelse på prognose og/eller behandlingseffekt. Matchingen fører til en begrænset reduktion af den effektive prøvestørrelse (ESS) på kun 2,5 % for DaraBorThalDex. Dette er en god indikation for, at to studiepopulationer ligner hinanden baseret på tilgængelige baselinedata.



Medicinrådets vurdering af ansøgers analyse

Medicinrådet vurderer, at der er væsentlige forbehold for resultaterne af den statistiske sammenligning mellem DaraBorThalDex og BorLenDex foretaget i MAIC-analysen. Det er en svaghed ved analysen, at der for både intervention og komparatorer kun findes et enkelt studie. Endvidere er opfølgningstiden forskellig for studierne. For CASSIOPEIA er opfølgningen stadig i gang, og median OS og PFS er endnu ikke nået. For både OS og PFS er datagrundlaget kendetegnet ved, at der er få events inden for studiernes opfølgningstid (10-15 %). Data-cut for CASSIOPEIA, som indgår i MAIC-analysen, er på 29,2 måneder. I IFM-2009 er opfølgningstiden 43 måneder [22,23]. Denne forskel gør sammenligningen problematisk, både fordi data er karakteriseret ved få hændelser inden for studiernes opfølgningstid, og fordi OS-data kan blive påvirket af efterfølgende behandlinger. En MAIC-analyse bygger altid på den grundlæggende antagelse, at den kliniske kontekst er ens i de to studier. Denne antagelse er med stor sandsynlighed ikke opfyldt for den pågældende analyse, da studierne er udført med ca. fem års mellemrum, og der må forventes at være forskelle i underliggende behandlingspraksis og efterfølgende behandlinger studierne imellem. Indirektheden mellem IFM-2009 og den danske behandlingspraksis bidrager med væsentlig usikkerhed til analysen. Det samme gør inklusionen af de patienter i CASSIOPEIA, der efterfølgende er behandlet med vedligeholdelsesbehandling med daratumumab. Ansøger har ikke inkluderet en analyse, hvor effekten af vedligeholdelsesbehandling med daratumumab på PFS og overlevelse i CASSIOPEIA undersøges. Ansøger har inkluderet justerede analyser, hvor data i den samlede patientpopulation justeres for de patienter, der har modtaget vedligeholdelsesbehandling med daratumumab, enten ved IPW-justering eller ved at censurere de patienter, der har fået vedligeholdelsesbehandling med daratumumab. Medicinrådet vurderer, at der ikke er tilstrækkeligt redegjort for, at vedligeholdelsesbehandling med daratumumab ikke påvirker effekten af behandlingen. Medicinrådet vurderer på baggrund af disse grundlæggende usikkerheder, at MAIC-analysens resultater skal tolkes med forsigtighed.

Medicinrådet har valgt at inkludere data fra FMG-MM02 [24] og GRIFFIN [25,29] for at kvalificere ansøgers MAIC-analyse.

2.7.2 Effekt på samlet overlevelse (OS)

Behandlingsmålet ved knoglemarvskræft er at sikre længst mulig overlevelse under hensyntagen til patientens livskvalitet. Overlevelse er derfor et væsentlig effektmål. I første linje er overlevelse påvirket af effekten fra efterfølgende behandlinger, og det kræver lang opfølgningstid at estimere den faktiske effekt. Når data stammer fra forskellige studier, der er udført forskudt i tid og med forskellige opfølgningstider, skal data tolkes med forbehold. De få hændelser i datagrundlaget fra CASSIOPEIA og GRIFFIN [25] medfører usikkerhed om den samlede effekt på OS. I det seneste data-cut fra CASSIOPEIA (median follow up på 44,5 mdr.) er der i DaraBorThalDex-obs-armen [REDACTED]. Ved en median follow up på 26,7 mdr. er der 7 dødsfald (6,8 %) i GRIFFIN. Overlevelsesserater fra de forskellige studier er angivet i Tabel 8. Det er data fra den patientpopulation i CASSIOPEIA, der ikke fik vedligeholdelsesbehandling med daratumumab efter HDT/STS (DaraBorThalDex-obs), som er angivet.



Tabel 8. Overlevelsesrater fra de inkluderede studier (Kaplan-Meier-kurver findes i bilag 9.3-9.7)

Måneder	Dara-BorThalDex-obs		BorLenDex-len	
	CASSIOPEIA (n=314)	IFM-2009*	GRIFFIN**	FMG-MM02***
12			97,9 %	100 %
18				
24			93,3 %	96 %
36				87 %
48		81 %		

*Studiet er udført 5 år tidligere end CASSIOPEIA (efterfølgende behandlinger og underliggende behandling er anderledes og ikke tilsvarende nuværende dansk behandlingspraksis). Patienterne fik vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid i maks. 1 år.

**Alle patienterne blev konsolideret efter HDT/STS og fik vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid.

***Ingen patienter blev konsolideret. Alle patienterne fik vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid.

I MAIC-analysen, der benytter data fra CASSIOPEIA og IFM-2009, beregnes en HR for DaraBorThalDex vs. BorLenDex på HR: 0,40 (95 % CI: 0,25-0,64).

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vurderer, at MAIC-analysen for effektmålet overlevelse er forbundet med meget stor usikkerhed. På grund af indirekthed til den danske behandlingspraksis (angivet i Tabel 8) er effekten af BorLenDex med stor sandsynlighed underestimeret i IFM-2009. Behandlingen i GRIFFIN er den mest repræsentative for dansk behandlingspraksis, om end ikke alle patienter i dansk klinisk praksis konsolideres. Data fra CASSIOPEIA, der indgår i MAIC-analysen, er fra en opfølgningstid på 29,2 måneder, hvor der i Dara-BorThalDex-armen er 26 dødsfald (4,8 %). I MAIC-analysen indgår også de patienter i CASSIOPEIA, der fik vedligeholdelsesbehandling med daratumumab, hvilket bidrager med usikkerhed til analysen og muligvis leder til overestimering af effekten af Dara-BorThalDex i MAIC-analysen. På baggrund af de få events, der danner grundlag for den naive sammenligning af overlevelsesrater, kan der ikke konkluderes, at der er en forskel mellem de to behandlinger. Data for stringent komplet respons, som fremgår af afsnit 2.7.5, indikerer heller ikke, at der her er en forskel, som vil kunne formodes at give en forskel på overlevelse med længere opfølgning.



Overlevelsedata i den sundhedsøkonomiske analyse

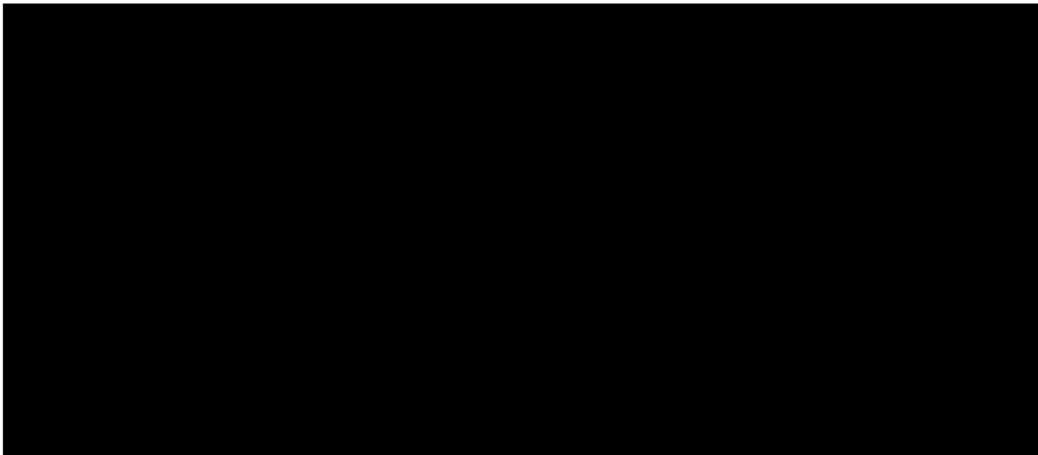
For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende DaraBorThalDex er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede OS-data, da opfølgningen i studiet er kortere end den relevante tidshorizont.

Ansøger anvender ekstrapoleret overlevelsedata fra CASSIOPEIA kombineret med MAIC-analysens resultater til at modellere den gennemsnitlige forskel i overlevelse for DaraBorThalDex vs. BorLenDex. Ansøger ekstrapolerer det observerede overlevelsedata for DaraBorThalDex med [REDACTED], hvilket estimerer en gennemsnitlig overlevelse på [REDACTED]. For BorLenDex modelleres en PFS-kurve ud fra den ekstrapolerede OS-kurve for DaraBorThalDex. Den hazard ratio, der er fundet i MAIC-analysen, bruges således til at modellere OS-kurven for BorLenDex ud fra OS-kurven for DaraBorThalDex med data fra CASSIOPEIA. Ansøgers overlevelseskurve for BorLenDex estimerer en gennemsnitlig overlevelse på [REDACTED]. Ansøgers overlevelseskurver fremgår af bilag 9.8.

Medicinrådets vurdering

Jf. Medicinrådets vurdering af effekten på overlevelse antages der på trods af MAIC-analysens resultater ikke at være forskel mellem DaraBorThalDex og BorLenDex. For at kunne estimere forskelle i omkostninger mellem behandlingerne er det dog fortsat nødvendigt at estimere den gennemsnitlige overlevelse for den samlede gruppe af patienter.

Ansøgers ekstrapolerede OS-kurve er baseret på få patienter, som er døde (4,8%), og der er dermed stor usikkerhed forbundet med den. Derudover indgår patienter i datagrundlaget, der fik daratumumab som vedligeholdelsesbehandling, og Medicinrådet vurderer, at det ikke kan afvises at have betydning for den gennemsnitlige overlevelse. Den store usikkerhed om den gennemsnitlige overlevelse medfører stor variation i de overlevelseskurver, som kan laves ved ekstrapolation af data med standard parametriske modeller. Ansøger anvender [REDACTED] til at ekstrapolere det observerede data, men Medicinrådet vurderer, at denne fordeling overestimerer overlevelsen for denne patientgruppe. Dette vurderes, da ansøgers estimerede overlevelseskurve for patienter, der modtager DaraBorThalDex, overgår den generelle befolknings overlevelse. Kurven fremgår af bilag 9.8. Medicinrådet vurderer, at [REDACTED] bedre afspejler prognosen i dansk behandlingspraksis, men overlevelseskurven for DaraBorThalDex vurderes stadig at overestimere den gennemsnitlige overlevelse. Den estimerede overlevelseskurve for BorLenDex baseres derfor på ekstrapoleret overlevelsedata for DaraBorThalDex med [REDACTED] kombineret med en hazard ratio (HR) estimeret i MAIC-analysen (HR: 0,4). Ved brug af denne kurve estimeres en gennemsnitlig overlevelse på [REDACTED]. Medicinrådet vurderer, at denne kurve bedst afspejler prognosen for den samlede patientgruppe, og anvender derfor denne overlevelseskurve for både DaraBorThalDex og BorLenDex. Overlevelseskurven fremgår af Figur 6.



2.7.3 Effekt på progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS er, ud over at være et surrogatmål for overlevelse, et mål for, hvor lang tid der går, før patienterne oplever sygdomsprogression og dermed ændringer i deres behandling og prognose. Ved knoglemarvskræft er det et behandlingsmål at udsætte sygdomsprogression mest muligt. Som for OS er data for PFS i CASSIOPEIA- og GRIFFIN-studierne karakteriseret ved få hændelser, og der forelægger endnu ingen opgørelse for median PFS. Efter median opfølgning på 29,2 måneder var der samlet registreret 83 events i Dara-BorThalDex-armen i CASSIOPEIA (15,3 %). Efter median follow up på 22,1 mdr. var der i BorLenDex-armen 7 events (6,8 %) i GRIFFIN [25].

PFS for BorLenDex blev evalueret i IFM-2009 med en median PFS opgjort til 50 måneder (4 år og 2 måneder) [22,23]. MAIC-analysen for DaraBorThalDex vs. BorLenDex estimerer en HR for PFS på 0,500 (95 % CI: 0,38-0,67)

Medicinrådets vurdering

Som for effektmålet overlevelse vurderer Medicinrådet, at MAIC-analysen er forbundet med så store usikkerheder, at resultaterne ikke vurderes retvisende. PFS-rater fra de inkluderede studier fremgår i Tabel 9 nedenfor. På baggrund af PFS-raterne og i betragtning af de beskrevne usikkerheder i sammenligningen er der ikke grundlag for at vurdere, hvorvidt der er en forskel i PFS mellem de to behandlinger.

Tabel 9. PFS-rater fra de inkluderede studier (Kaplan-Meier-kurver findes i bilag 9.3-9.7)

Måneder	DaraBorThalDex-obs	BorLenDex-len		
	CASSIOPEIA (n=314)	IFM-2009*	GRIFFIN**	FMG-MM02**
12			94,0 %	94 %
18				
24			90,8 %	80 %



36	██████████	65 %
48	██████████	50 %

*Studiet er udført 5 år tidligere end CASSIOPEIA (efterfølgende behandlinger og underliggende behandling er anderledes og ikke tilsvarende nuværende dansk behandlingspraksis). Patienterne fik vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid i maks. 1 år.

**Alle patienterne blev konsolideret efter HDT/STS og fik vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid.

***Ingen patienter blev konsolideret. Alle patienterne fik vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid.

Data for progressionsfri overlevelse i den sundhedsøkonomiske analyse

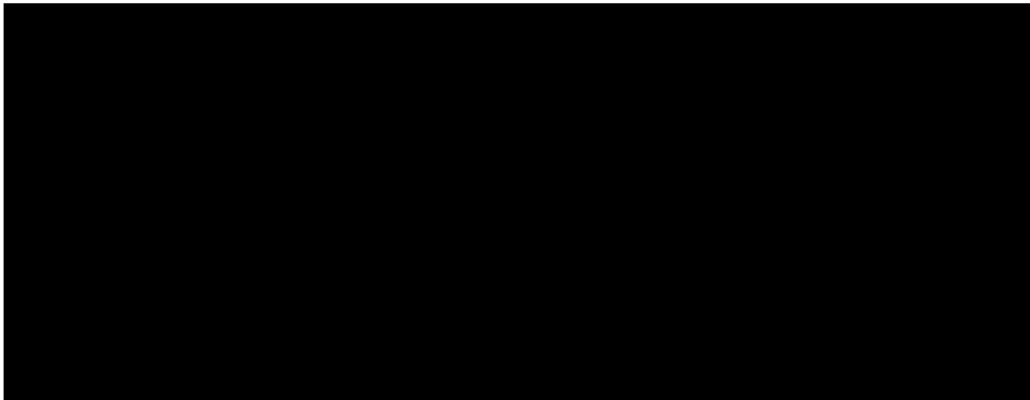
Som for OS-data er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede PFS-data for at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende DaraBorThalDex. Ansøger anvender ekstrapoleret data for progressionsfri overlevelse fra CASSIOPEIA kombineret med MAIC-analysens resultater til at modellere den gennemsnitlige forskel i progressionsfri overlevelse for DaraBorThalDex vs. BorLenDex. Ansøger ekstrapolerer det observerede PFS-data for DaraBorThalDex med ██████████, hvilket estimerer en gennemsnitlig progressionsfri overlevelse på ██████.

For BorLenDex modelleres en PFS-kurve ud fra den ekstrapolerede PFS-kurve for DaraBorThalDex. Den hazard ratio, der er fundet i MAIC-analysen, bruges således til at modellere PFS-kurven for BorLenDex ud fra PFS-kurven for DaraBorThalDex med data fra CASSIOPEIA.

Medicinerådets vurdering

Jf. Medicinerådets vurdering af effekten på progressionsfri overlevelse antages der på trods af MAIC-analysens resultater ikke at være forskel mellem DaraBorThalDex og BorLenDex. For at kunne estimere forskelle i omkostninger mellem behandlingerne er det dog fortsat nødvendigt at estimere den gennemsnitlige progressionsfri overlevelse for den samlede gruppe af patienter.

Ansøgers ekstrapolerede PFS-kurve er baseret på få events (15,3 %), og der er dermed stor usikkerhed forbundet med den. Derudover indgår patienter i datagrundlaget, der fik daratumumab som vedligeholdelsesbehandling, og Medicinerådet vurderer, at det ikke kan afvises at have betydning for den progressionsfri overlevelse. Usikkerheden skaber stor variation i de ekstrapolerede PFS-kurver, som kan laves med parametriske modeller på samme måde som for OS. Ansøger anvender ██████████ til at ekstrapolere det observerede data, men Medicinerådet vurderer, at denne fordeling overestimerer den progressionsfri overlevelse for denne patientgruppe. Medicinerådet vurderer, at ██████████ bedre afspejler prognosen i dansk behandlingspraksis, men kurven for DaraBorThalDex vurderes stadig at overestimere den gennemsnitlige progressionsfri overlevelse. Den estimerede PFS-kurve for BorLenDex baseres på ekstrapoleret PFS-data for DaraBorThalDex med ██████████ kombineret med HR estimeret i MAIC-analysen (HR: 0,5). Ved brug af denne kurve estimeres en gennemsnitlig progressionsfri overlevelse på ██████. Medicinerådet vurderer, at denne kurve bedst afspejler prognosen for patientgruppen, og anvender derfor denne PFS-kurve for både DaraBorThalDex og BorLenDex. PFS-kurven fremgår af Figur 7.



2.7.4 Effekt på stamcellehøst og HDT/STS-rater

For en induktionsbehandling er det væsentligt, hvor mange der når frem til HDT/STS, hvorfor stamcellehøst og andelen, der gennemfører HDT/STS, er inkluderet i vurderingen. I dansk klinisk praksis gennemfører ca. 90 % af patienterne HDT/STS efter induktionsbehandling. I CASSIOPEIA gennemførte 90,1 % af patienterne HDT/STS. I de tre studier, hvor BorLenDex anvendes som induktion, rapporteres andele på mellem 74 og 92,3 %. Både i GRIFFIN [25] og FMG-MM02 [24] ligger andelen, der gennemfører, på omkring 75 %, se Tabel 10. Antallet af høstede CD34+ stamceller var lavere for DaraBorThalDex-armen i CASSIOPEIA sammenlignet med BorLenDex i GRIFFIN med et median celleantal på $3,3 \times 10^6/\text{kg}$ vs. $4,8 \times 10^6/\text{kg}$. Dog var andelen af patienter, der fik plerixafor til mobiliseringen af CD34+ celler, 19,3 % for DaraBorThalDex i CASSIOPEIA mod 56,3 % af BorLenDex-armen i GRIFFIN, hvilket kan skyldes forskelle i mobiliseringsregime mellem de to studier. Data for CD34+ og brugen af plerixafor er ikke tilgængeligt for IFM-2009 [22,23] og FMG-MM02 [24].

Tabel 10. Stamcellehøst og transplantationsrater

	Dara-BorThalDex-obs		BorLenDex-len	
	CASSIOPEIA	IFM-2009	GRIFFIN	FMG-MM02
Andel, der gennemfører HDT/STS	90,1 %	92,3 %	75,7 %	74 %
Antal høstede celler	$3,3 \times 10^6/\text{kg}$		$4,8 \times 10^6/\text{kg}$	
Andel, der fik plerixafor	19,3 %		56,3 %	

Medicinerådets vurdering

I dansk klinisk praksis gennemfører ca. 90 % af patienterne deres planlagte HDT/STS efter induktion med BorLenDex, hvilket er i overensstemmelse med data fra CASSIOPEIA. Forskellen til de 75,7 % i GRIFFIN vurderes at skyldes praksisforskelle mellem Europa og USA,



hvor GRIFFIN er udført. Der ser ikke ud til at være et høstproblem ved BorLenDex, hvilket er i overensstemmelse med erfaring fra dansk praksis. På baggrund af den kliniske erfaring vurderer Medicinrådet ikke, at der vil være forskel mellem DaraBorThalDex og BorLenDex i dansk klinisk praksis.

2.7.5 Effekt på andel med komplet respons og minimal residual sygdom

For en induktionsbehandling inden HDT/STS er det relevant at se på andelen af patienter, der opnår stringent komplet respons (sCR) og minimal residual sygdom (MRD) efter induktionsbehandling og efter endt konsolidering, som et mål for den umiddelbare effekt af behandlingen. Både sCR og MRD er associeret med patientens prognose og anvendes i stigende grad som surrogatmål for PFS og OS [30–33].

Stringent komplet respons og minimal residual sygdom er rapporteret for CASSIOPEIA, GRIFFIN og FMG-MM02 [24]. Data for respons i IFM-2009 er opgjort, så det ikke er muligt at sammenligne med de andre studier (der står ikke tidspunkt for MRD, og sCR er ikke opgjort særskilt). Andelen af patienter, der opnår MRD og sCR i de tre studier, fremgår af Tabel 11. Det ses i tabellen, at andelen, der opnår sCR, er meget sammenlignelig for DaraBorThalDex fra CASSIOPEIA sammenlignet med BorLenDex fra GRIFFIN efter induktion, transplantation og konsolidering. Her adskiller FMG-MM02 sig ved at have en lidt højere andel, der opnår sCR efter induktion, sammenlignet med de to andre studier (10 % vs. ~7 %), mens andelen er markant mindre efter konsolidering (15 % vs. 28,9-32 %).

Data for MRD-negativitet er opgjort på forskellige tidspunkter og peger i forskellige retninger. For CASIOPEIA og GRIFFIN er grænseværdien i begge tilfælde 1 tumorcelle pr. 10^5 hvide blodceller. For FMG-MM02 var detektionsgrænsen 1 tumorcelle pr. 10^4 hvide blodceller, og opgørelserne er derfor svære at sammenstille. I CASSIOPEIA og FMG-MM02 blev MRD-negativitet evalueret ved brug af multiparametrisk flow cytometri, mens GRIFFIN anvendte Next Generation Sequencing (NGS; clonoSEQ Assay 2.0) [25], hvilket komplicerer sammenligningen yderligere.

Tabel 11. Andel patienter med sCR og MRD (%)

	Dara-BorThalDex-obs		BorLenDex-len
	CASSIOPEIA	GRIFFIN	FMG-MM02
Efter induktion			
sCR	7,4	7,2	10
MRD-negativitet		5,8	29**



	Dara- BorThalDex-obs	BorLenDex-len	
	CASSIOPEIA	GRIFFIN	FMG-MM02
Efter transplantation			
sCR	13,4	14,4	
MRD-negativitet			
Efter konsolidering*			
sCR	28,9	32,0	15
MRD-negativitet	63, 7**	16,5	35***

*I CASSIOPEIA er det opgivet 100 dage efter transplantation.

**Uanset respons. MRD-negativitet og komplet respons eller bedre: 34 %.

***Detektionsgrænsen er en anden (10^{-4}) end i de to andre studier (10^{-5}).

Medicinerådets vurdering

Det er vanskeligt at sammenligne resultaterne på tværs af studierne – ikke mindst i evalueringen af MRD-negativitet, da der er forskelle på både tærskelværdi, målemetode og tidspunkterne for evaluering. Hvad angår sCR, er resultaterne for DaraBorThalDex fra CASSIOPEIA meget sammenlignelige med BorLenDex fra GRIFFIN. På baggrund af de data ser det således ikke ud til, at det gør en forskel for sCR, om DaraBorThalDex anvendes frem for BorLenDex.

2.7.6 Effekt på livskvalitet

Livskvalitet er kun opgjort i CASSIOPEIA, og det er således kun muligt at sammenligne effekten af DaraBorThalDex med komparatoren i studiet; BorThalDex.

Medicinerådets vurdering

Med de data, der foreligger, er det ikke muligt at vurdere, om effekten på livskvalitet er forskellig for DaraBorThalDex vs. BorLenDex.

2.8 Sammenligning af sikkerhed

Der findes i ansøgningen kun direkte komparative data for sammenligningen af sikkerhed mellem DaraBorThalDex vs. BorThalDex. Sammenligningen mellem DaraBorThalDex og BorLenDex er således indirekte og af kvalitativ karakter. GRIFFIN [25] er det eneste studie med BorLenDex, hvor typen af uønskede hændelser er udspecificeret i et format, der gør det sammenligneligt med DaraBorThalDex fra CASSIOPEIA (se bilag 9.2). Kategoriseringerne af de uønskede hændelser er dog rapporteret lidt forskelligt. CASSIOPEIA rapporterer alt med en incidensrate over 10 % for alle sværhedsgrader og over 5 % for grad 3-4



opsamlet over induktion/HDT-STS/konsolideringsbehandlingen, hvorimod GRIFFIN rapporterer hændelser med en incidensrate over 30 % for alle sværhedsgrader, men dog også rapporterer grad 3-4 bivirkninger særskilt. Opfølgningstiden for de uønskede hændelser er i GRIFFIN mediant 22,1 mdr. Af tabellen i bilag 9.2 fremgår det, at en større andel af patienterne fra BorLenDex i GRIFFIN sammenlignet med DaraBorThalDex i CASSIOPEIA havde hæmatologiske hændelser (f.eks. anæmi 32,5 % vs. 13,6 %), udmattelse (60,8 % vs. 13,1 %), rygsmerter (33,3 % vs. 11,0 %), kvalme (49,0 % vs. 30,2 %) og diarré (50,0 % vs. 19,2 %), når man sammenstiller kolonnerne med hændelser af alle grader, mens der ikke ser ud til at være forskel på incidensen af grad 3-4 hændelser. Perifer neuropati er i CASSIOPEIA underinddelt i kategorierne parese (lammelse) (22,0 % for alle grader og ingen grad 3-4), perifer sensorisk neuropati (58,6 % for alle grader, hvoraf 8,8 % var grad 3-4) og tremor (13,2 % for alle grader og ingen grad 3-4) foruden en samlet opgørelse, hvor 81,5 % af patienterne havde perifer sensorisk neuropati, parastesi eller tremor, heraf var 13,6 % af grad 3-4. I sammenligning lader GRIFFIN til at opgøre perifer neuropati (herunder formentlig også tremor og parese) samlet til at ramme 72,5 % af patienterne, hvoraf 7,8 % var af grad 3-4.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet vurderer, at andelen af patienterne, der rapporterer grad 3-4 bivirkninger, er sammenlignelig for de to behandlingskombinationer DaraBorThalDex og BorLenDex. Data tyder på, at BorLenDex fører til flere tilfælde af uønskede hændelser som f.eks. træthed, kvalme og rygsmerter sammenlignet med DaraBorThalDex. Omvendt er der ikke nogen bivirkninger, som er væsentligt mere udtalt for DaraBorThalDex. Opfølgningstiden er forskellig for opgørelserne, hvilket komplicerer sammenligningen. For BorLenDex er bivirkningerne opgjort med en median opfølgningstid på 22,2 mdr. fra GRIFFIN-studiet, mens opgørelsen har en opfølgningstid til og med konsolidering (ca. 7 mdr.) for DaraBorThalDex fra CASSIOPEIA. Tidligere erfaringer har vist, at thalidomid giver øget risiko for svære og irreversible neuropatier [34], særligt ved længerevarende behandlinger. Det har ført til, at der i dansk klinisk praksis er forbehold for behandlinger med thalidomid, hvilket også gør sig gældende i DMSGs retningslinjer [13]. Det er sjældent, at behandlingskombinationer med thalidomid anvendes i dansk klinisk praksis. Baseret på data fra CASSIOPEIA og GRIFFIN kan det dog ikke konkluderes, at behandling med DaraBorThalDex fører til sværere eller mere alvorlig neuropati end behandling med BorLenDex. Dette kan skyldes, at dosis af thalidomid i CASSIOPEIA er reduceret til 100 mg, hvor der tidligere har været anvendt 200 mg, og behandlingsvarigheden er begrænset til induktions- og konsolideringsbehandlingen (i alt 6 serier af 28 dage). Forskellene i måden at opgøre hændelserne gør det vanskeligt at drage sikre konklusioner.

2.9 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

De væsentligste usikkerheder i datagrundlaget opstår i sammenligningen af data på tværs af studier. Studiepopulationerne er overvejende ens og svarende til den danske patientpopulation, men der er forhold vedrørende indirekthed i forhold til dansk behandlingspraksis i samtlige studier, som gør sammenligning af data vanskelig. I det studie, der indgår i MAIC-analysen med data for komparator, er behandlingspraksis ikke



svarende til nuværende dansk praksis, og effekten af BorLenDex vurderes at være underestimeret. Det øvrige datagrundlag for komparator er karakteriseret ved små studier og få events, som bidrager med yderligere usikkerhed i fortolkning af data. I MAIC-analysen indgår data for de patienter, der i CASSIOPEIA har fået vedligeholdelsesbehandling med daratumumab, hvilket også er indirekte i forhold til indikationen.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en cost-utility-analyse baseret på de estimerede effekter fra MAIC-analysen. Medicinrådet vurderer dog, jf. afsnit 2.7.2 og 2.7.3, at der baseret på de tilgængelige data ikke kan konkluderes forskel i effekt på hverken PFS eller OS i sammenligningen af DaraBorThalDex og BorLenDex. Medicinrådet vurderer endvidere, jf. afsnit 2.8, at der baseret på data heller ikke kan konkluderes forskelle i bivirkninger. Da Medicinrådet antager, at der ikke er effektforskelle mellem de to behandlinger, udgøres den sundhedsøkonomiske analyse af en omkostningsminimeringsanalyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med DaraBorThalDex over for BorLenDex.

3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv til sin analyse. Analysen har en tidshorisont på 40 år, da ansøger argumenterer for, at denne tidshorisont vil opfange alle væsentlige effektmæssige og økonomiske forskelle mellem DaraBorThalDex og BorLenDex.

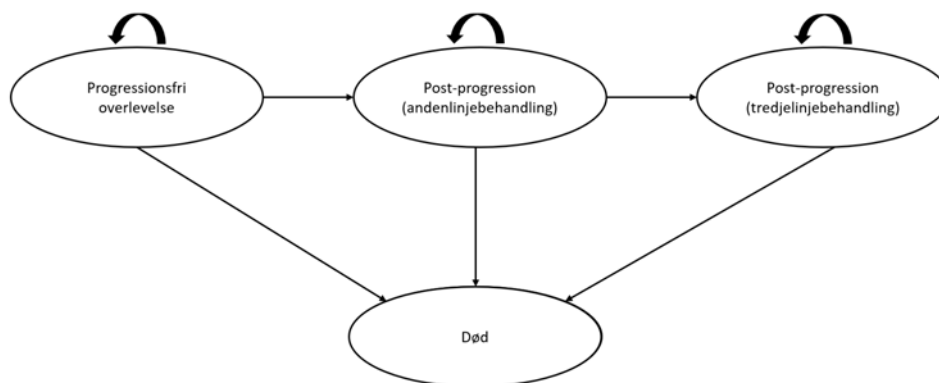
Omkostninger, der falder mellem år 1 og 35, er diskonteret med en rate på 3,5 % pr. år, mens omkostninger, der falder mellem år 36 og 40, er diskonteret med en rate på 2,5 % pr. år.

Medicinrådets vurdering

Da Medicinrådet har foretaget egne valg i forbindelse med ekstrapolering af observeret overlevelsesdata, er det kun relevant at have en tidshorisont på 20 år. Dette ændrer Medicinrådet i egen hovedanalyse.

3.2 Metode, model og antagelser

Ansøger anvender en *partitioned survival model* i sin sundhedsøkonomiske analyse. Én cyklus i modellen svarer til fire uger, og ansøger anvender *half-cycle correction*. Ansøgers model består af fire stadier, som patienterne skifter mellem i takt med sygdomsprogression: progressionsfri overlevelse, post-progression (anden- og tredjelinjebehandling) og stadiet død. Ansøger antager, at der er forskel på, hvilken efterfølgende behandling (anden- og tredjelinjebehandling) patienterne modtager, afhængigt af hvilken behandling patienterne fik i første linje. Se Figur 8 for de forskellige sygdomsstadier, og hvordan patienten kan bevæge sig mellem dem.



Figur 8. Illustration af modellens opbygning

Ansøger estimerer behandlingsvarigheden for DaraBorThalDex baseret på *time-to-discontinuation* (TTD)-data fra CASSIOPEIA, som svarer til, at patienterne er i behandling med induktionsbehandling i 16 uger og i behandling med konsoliderende behandling i 8 uger. Behandlingsvarigheden for BorLenDex baserer ansøger på data fra IFM-2009, hvor patienterne modtog 9 ugers induktionsbehandling og 6 ugers konsoliderende behandling.

Medicinerådets vurdering

Som beskrevet i afsnit 2.6 gives BorLenDex som induktionsbehandling i 4 serier af 21 dage, hvilket svarer til en behandlingsvarighed på 12 uger. Dette ændrer Medicinerådet i egen hovedanalyse. Medicinerådet accepterer ansøgers antagelser om behandlingsvarighed ved konsoliderende behandling.

Medicinerådet vurderer, at den efterfølgende behandling vil være den samme, uanset hvilken behandling patienterne modtog i første linje. Medicinerådet ekskluderer derfor omkostninger til efterfølgende behandling fra analysen. Der vil derfor ikke være forskel på omkostningerne, der falder ved post-progressionsstadierne (anden- og tredjelinjebehandling).

Ansøger anvender *half-cycle correction* i sin analyse. Medicinerådet vurderer ikke, at dette er hensigtsmæssigt i Medicinerådets hovedanalyse, da metoden underestimerer omkostningerne i forbindelse med førstelinjebehandlingen. Medicinerådet anvender derfor ikke *half-cycle correction* i Medicinerådets hovedanalyse.

3.3 Omkostninger

Den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer omkostninger til førstelinjebehandling, hospitalsomkostninger, bivirkningsomkostninger og patientomkostninger.

3.3.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger til førstelinjebehandling for induktionsbehandling, konsolidering og vedligeholdelsesbehandling. Til at estimere lægemiddelomkostningerne anvendes det gennemsnitlige kropsfladeareal (BSA) på 1,88 m² fra



CASSIOPEIA. Daratumumab og bortezomib kan administreres både ved intravenøs infusion og subkutant. Ansøger antager, at alle administrationer med de to lægemidler vil være subkutane, og at alle patienter modtager konsoliderende behandling. Ansøger antager derudover relative dosisintensiteter (RDI) for alle lægemidler, der gives som induktionsbehandling og konsoliderende behandling. RDI for DaraBorThalDex er baseret på data fra CASSIOPEIA. For BorLenDex antager ansøger, at data for RDI fra CASSIOPEIA kan anvendes som proxy. Lenalidomid antages at have en RDI tilsvarende daratumumab, bortezomib antages at have en RDI tilsvarende bortezomib i BorThalDex-armen, og dexamethason antages at have en RDI tilsvarende dexamethason i BorThalDex-armen. RDI for alle lægemidlerne ligger i et interval mellem 86,6 % og 99,9 %. Ansøgers analyse bygger på antagelsen om, at der kan være spild i forbindelse med lægemiddeladministrationen, og antager ikke, at patienter kan deles om hætteglas.

I tillæg til førstelinjebehandlingen har ansøger inkluderet omkostninger til øvrige lægemidler. Dette inkluderer smertestillende lægemidler, sulfametizol, acetylsalicylsyre, bisfosfonater og antihistamin. Lenalidomid er inkluderet som mulig vedligeholdelsesbehandling i ansøgers analyse.

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet præsenterer kun omkostninger for induktionsbehandling og konsoliderende behandling, da vedligeholdelsesbehandlingen forventes at være ens, uanset hvilken induktionsbehandling patienterne har modtaget. Afsnit 2.5 beskriver doseringer af DaraBorThalDex, og at man i dansk praksis doserer daratumumab med fast dosis på 1.800 mg subkutant. Afsnit 2.6 beskriver doseringer af BorLenDex, og at man i dansk praksis giver BorLenDex i 4 serier. Medicinerådet accepterer ansøgers antagelser vedr. induktionsbehandling, men ændrer antallet af serier, patienterne modtager BorLenDex, fra tre til fire i Medicinerådets hovedanalyse.

Ansøger antager, at alle patienter modtager konsoliderende behandling. Medicinerådet vurderer dog, at 10-15 % vil modtage konsolidering, uanset hvilken induktionsbehandling patienterne har modtaget, og andelen ændres derfor til 12,5 % i Medicinerådets egen hovedanalyse. Jf. indikationen for DaraBorThalDex skal alle patienter have konsoliderende behandling. Medicinerådet undersøger derfor betydningen af, at alle patienter modtager konsoliderende behandling i en følsomhedsanalyse.

Patentet på lenalidomid udløber d. 21. februar 2022, og Amgro har forhandlet nye priser på lægemidlet. [REDACTED]

[REDACTED] Medicinerådet baserer hovedanalysen på de reducerede forhandlede priser, som forventes at være gældende fra senest 1. marts. Der præsenteres en følsomhedsanalyse, hvor de gældende priser anvendes. De anvendte lægemiddelpriiser ses i Tabel 12.



Tabel 12. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (januar 2022)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Daratumumab (subkutan)	1.800 mg	1 stk.		Amgros
Bortezomib	2,5 mg/ml	1,4 ml		Amgros
Thalidomid	50 mg	28 stk.		Amgros
Dexamethason	1 mg 1 mg 4 mg 4 mg	20 mg 100 mg 20 mg 100 mg		Amgros
Lenalidomid				Amgros
Nuværende priser:	10 mg 15 mg 20 mg 25 mg	21 stk. 21 stk. 21 stk. 21 stk.		
Priser fra 22. februar 2022*:	10 mg 15 mg 20 mg 25 mg	21 stk. 21 stk. 21 stk. 21 stk.		

*AIP for lenalidomid er estimeret af Amgros ud fra den nuværende AIP for lenalidomid, og der er derfor forbehold for, at den kan ændres ved patentudløbet på lenalidomid.

Ansøger har inkluderet flere øvrige lægemidler som tillæg til induktionsbehandlingen. Medicinrådet vurderer ikke, at patienter i dansk praksis får sulfametizol eller acetylsalicylsyre, og disse ekskluderes derfor. Ved behandling med DaraBorThalDex vurderer Medicinrådet, at patienterne skal have smertestillende lægemidler, bisfosfonater og antihistamin. Medicinrådet accepterer, at ansøger anvender andele af patienter, der har modtaget de øvrige lægemidler fra CASSIOPEIA. I CASSIOPEIA modtog 91 % smertestillende lægemidler, 60 % modtog bisfosfonater, og 100 % modtog antihistamin ved behandling med DaraBorThalDex. Medicinrådet vurderer, at 60 % af patienterne, der får BorLenDex, skal have bisfosfonater og ingen øvrige lægemidler.

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser vedr. dosis, som er 825 mg for smertestillende, 4 mg for bisfosfonater og 20 mg for antihistamin. Priser på øvrige lægemidler ses i Tabel 13.



Tabel 13. Priser for øvrige lægemidler (november 2021)

	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Smertestillende, Pinex	500 mg	100 stk.	58,50	Medicinpriser.dk
Bisfosfonater, zoledronsyre	4 mg/5 ml	1 stk.	111,05	Medicinpriser.dk
Antihistamin, Phenergan	25 mg	100 stk.	62,90	Medicinpriser.dk

3.3.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger inkluderer hospitalsomkostninger, der dækker over omkostninger til administration af lægemidlerne, HDT/STS, monitorering af patienterne og terminale omkostninger. Alle DRG-takster er baseret på DRG 2021.

Administrationsomkostninger

Til estimering af omkostningerne ved administration af lægemidler anvender ansøger DRG-taksten for et ambulant besøg på 3.203 DKK (17MA98: MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år). Taksten antages at dække over omkostninger pr. hospitalsbesøg, hvor patienten er inde og modtage behandling.

Omkostninger til HDT/STS

På baggrund af data fra CASSIOPEIA antager ansøger, at 90,1 % af patienterne vil modtage HDT/STS efter behandling med DaraBorThalDex, mens det antages, at 92,9 % modtager HDT/STS efter behandling med BorLenDex baseret på IFM-2009.

Monitoreringsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til lægekonsultationer og test og antager, at der ikke vil være forskel på monitoreringen, afhængigt af hvilken behandling patienten modtager.

Terminale omkostninger

Ansøger inkluderer terminale omkostninger for yderligere behandling kort tid før patienternes død.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger. Da Medicinrådet antager ens effekt mellem DaraBorThalDex og BorLenDex, antages der ikke at være forskelle i omkostninger forbundet med HDT/STS, monitorering eller terminale omkostninger. Omkostningerne ekskluderes derfor fra Medicinrådets hovedanalyse.

3.3.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger relateret til behandling af grad 3-4-bivirkninger. Data for bivirkningerne ved behandling med DaraBorThalDex stammer fra CASSIOPEIA, og her er inkluderet bivirkninger, som blev registreret under induktionsbehandling, HDT/STS og konsolideringen. Ansøger har ikke inkluderet bivirkninger for behandling med BorLenDex, da IFM-2009-studiet ikke rapporterede bivirkninger stratificeret ud fra de forskellige faser i behandlingen.



Til estimering af omkostninger relateret til behandlingen af bivirkningerne anvender ansøger DRG 2021. Ansøger antager, at alle bivirkninger behandles ved et ambulant besøg på nær febril neutropeni, hvor det antages, at 70 % af tilfældene kræver indlæggelse, og 30 % af tilfældene behandles ved et ambulant besøg. Ansøger anvender DRG-taksten på 3.203 DKK (17MA98: MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år) for ambulant besøg, mens DRG-taksten på 35.483 DKK (16MA03: Granulo- og trombocytopeni) anvendes for 70 % af tilfældene af febril neutropeni.

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vælger at anvende data fra GRIFFIN for bivirkninger ved BorLenDex, der blev registreret i løbet af 22,1 måneders opfølgning. Alle bivirkninger af grad 3-4, der opleveres i min. 30 % i mindst én af behandlingsarmene i studiet indgår i analysen. Denne data anvendes i mangel af bedre for at give den mest realistiske estimering af bivirkningsomkostningerne. Medicinerådet vurderer, at langt de fleste patienter bliver indlagt, hvis de får febril neutropeni af grad 3-4. Medicinerådet ændrer derfor enhedsomkostningen, så det antages, at 100 % af patienterne indlægges.

Tabel 14. Medicinerådets anvendte bivirkningsfrekvenser og enhedsomkostninger

	DaraBorThalDex	BorLenDex	Enhedsomkostning [DKK]	DRG 2021
Neutropeni	27,6 %	21,6 %	3.203	17MA98
Lymfopeni	17,0 %	8,8 %	3.203	17MA98
Trombocytopeni	11,0 %	14 %	3.203	17MA98
Febril neutropeni	6,7 %	-	35.483	16MA03
Stomatitis	12,7 %	12,7 %*	3.203	17MA98
Perifer sensorisk neuropati	8,8 %**	7,8 %***	3.203	17MA98

*Medicinerådet antager, at den samme andel af patienter oplever stomatitis, da det som regel er omkring HDT/STS, at bivirkningen opleves.

**Perifer sensorisk neuropati.

***Perifer neuropati (inkluderer sensorisk neuropati).

3.3.4 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer de omkostning, patienterne har i forbindelse med induktionsbehandling, konsoliderende behandling og efterfølgende behandling. Administration af daratumumab og bortezomib antages hver at tage 15 minutter, og ansøger antager, at der yderligere vil være 30 minutters ventetid på hospitalet. Patientomkostninger relateret til HDT/STS antages at være ens for alle patienter uanset behandling og er derfor ikke medtaget i analysen. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 179 DKK pr. time og transportomkostninger på 100 DKK pr. besøg, jf. Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger.



Medicinerådets vurdering

Medicinerådet accepterer ansøgers antagelser, men ekskluderer patientomkostninger ved efterfølgende behandling, da disse vil være ens, uanset hvilken behandling patienterne modtager.

3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse

Tablet 15. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinerådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinerådet	Begrundelse (afsnit)
Analyse	Cost-utility-analyse	Omkostningsminimerings-analyse	3.0
Parametrisk model anvendt til ekstrapolering af PFS- og OS-data	██████	██████	2.7.3
Tidshorisont	40 år	20 år	3.1
Konsoliderende behandling	100 % modtager konsoliderende behandling	12,5 % modtager konsoliderende behandling	3.3.1
Vedligeholdelsesbehandling	Inkluderet	Ekskluderet	3.3.1
Bivirkninger for BorLenDex	Ikke inkluderet grundet mangel på data	Inkluderet ved brug af GRIFFIN-studiet og Medicinerådets antagelser	3.3.3
Omkostninger til HDT/STS	Inkluderet	Ekskluderet	3.3.2
Monitoreringsomkostninger	Inkluderet	Ekskluderet	3.3.2
Efterfølgende behandling	Inkluderet	Ekskluderet	3.2
Terminale omkostninger	Inkluderet	Ekskluderet	3.3.2



3.5 Resultater

3.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådets hovedanalyse viser, at brugen af DaraBorThalDex i stedet for BorLenDex resulterer i inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK pr. patient, se Tabel 16. [REDACTED]

[REDACTED] Udføres analysen med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. 474.000 DKK.

Tabel 16. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med BorLenDex, diskonterede tal

	DaraBorThalDex (DKK)	BorLenDex (DKK)	Forskel (DKK)
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	90.286	42.460	47.826
Bivirkningsomkostninger	4.847	2.079	2.768
Patientomkostninger	6.536	2.807	3.729
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.5.2 Følsomhedsanalyser

Medicinrådet har lavet egne følsomhedsanalyser, som omhandler lægemiddelomkostningerne ved induktionsbehandling og konsoliderende behandling. Følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 17.



3.5.3 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en lang række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Kun de følsomhedsanalyser, som Medicinrådet vurderer er relevante, bliver præsenteret. Efter de ændringer, Medicinrådet har lavet i egen hovedanalyse, vurderes det relevant at udføre en følsomhedsanalyse, der undersøger andelen af patienter, der modtager konsoliderende behandling.

Følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 17.

Tabel 17. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)	+/- absolut forskel fra hovedanalysen (DKK)
Resultatet af hovedanalysen				
Konsoliderende behandling	Alle patienter modtager konsoliderende behandling	Jf. produktresuméet for Dara-BorThalDex skal alle patienter konsolideres. I dansk praksis konsoliderer man kun mellem 10 og 15 %, men Medicinrådet undersøger betydningen, hvis flere patienter fremover konsolideres.		
Lægemiddelpriser				



4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at ca. 120 patienter om året ved anbefaling vil være kandidater til behandling med DaraBorThalDex. Ansøgers analyse inkluderer DaraBorThalDex, BorThalDex, BorCyDex og BorLenDex. Ansøger antager, at DaraBorThalDex vil tage markedsandelen fra BorThalDex ved en anbefaling, og yderligere vil nogle patienter, der ellers ville have modtaget BorCyDex eller BorLenDex, modtage DaraBorThalDex i stedet. Ansøger estimerer, at DaraBorThalDex vil have et markedsoptag på 10 % i år 1 stigende til 20 % i år 3 og fremover, hvis behandlingen anbefales, se Tabel 18.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet ekskluderer BorThalDex og BorCyDex fra budgetkonsekvensanalysen, da disse behandlinger sjældent anvendes i dansk klinisk praksis. Derudover anslår Medicinerådet, at markedsoptaget for DaraBorThalDex ved en anbefaling vil være ca. 10 % hvert år. De 10 % svarer til andelen af patienter med nyresygdom, som man vil være tilbageholdende med at give lenalidomid.

Tabel 18. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
DaraBorThalDex	12	12	12	12	12
BorLenDex	108	108	108	108	108
Anbefales ikke					
DaraBorThalDex	0	0	0	0	0
BorLenDex	120	120	120	120	120

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af DaraBorThalDex vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 19.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 5,7 mio. DKK.



Tabel 19. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

5. Diskussion

På det foreliggende datagrundlag for effekt og sikkerhed ser der ikke ud til at være væsentlige forskelle mellem DaraBorThalDex og BorLenDex, hvad angår effektmålene OS, PFS og sCR. Den lavere andel, der når frem til HDT/STS i studierne for BorLenDex, afspejler ikke erfaring fra dansk klinisk praksis, men er nok snarere et udtryk for forskel i behandlingspraksis mellem Danmark og USA, samt at patientpopulationen i det finske studie inkluderer patienter i dårligere performance-stadie og med dårligere nyrefunktion. Det understøttes af, at der i studierne ikke ser ud til at være problemer med at høste celler med hverken DaraBorThalDex eller BorLenDex. Der lader ikke til at være væsentlige forskelle i bivirkningsprofilerne for grad 3-4 hændelser mellem de to behandlinger, men data er opgjort forskelligt og er vanskeligt at sammenligne. I nuværende dansk klinisk praksis er der væsentlige forbehold for at anvende thalidomid på dette tidlige tidspunkt i behandlingsforløbet, da thalidomid erfaringsmæssigt kan give alvorlige tilfælde af irreversible neuropati, som er alvorligt og generende for patienterne.

Der er væsentlige usikkerheder i datagrundlaget, som hovedsageligt forårsages af forskelle mellem studierne og forskelle til dansk behandlingspraksis. Det data for komparator, der inkluderes i MAIC-analysen, er utidssvarende, og effekten af BorLenDex vurderes at være underestimeret. Det øvrige datagrundlag for komparator er karakteriseret ved små studier og få events, som bidrager med yderligere usikkerhed i fortolkning af data. Data for DaraBorThalDex er ligeledes karakteriseret ved få events, og i MAIC-analysen indgår data for patienter, der har fået vedligeholdelsesbehandling med daratumumab, hvilket også er indirekte i forhold til indikationen.

Da Medicinrådet på baggrund af data for effekt og sikkerhed antager, at der ikke er effektforskelle mellem de to behandlinger, udgøres den sundhedsøkonomiske analyse af en omkostningsminimeringsanalyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med DaraBorThalDex sammenlignet med BorLenDex. Medicinrådets hovedanalyse viser, at brugen af DaraBorThalDex i stedet for BorLenDex resulterer i inkrementelle omkostninger på ca. ■■■■■ DKK pr. patient. Da der er tale om induktionsbehandling inden HDT/STS, hvorefter patienterne følger det samme behandlingsforløb, er der begrænset forskel på de to behandlinger ud over lægemiddelomkostningerne til induktionsforløbet. Usikkerheden forbundet med lægemiddelomkostningerne til



induktionsbehandlingen vurderes at være lille, da behandlingsvarigheden er begrænset, og patienterne oftest gennemfører hele induktionsbehandlingen. Derudover doseres daratumumab ved fast dosis. Der er usikkerhed forbundet med andelen af patienter, der modtager konsoliderende behandling. Dette har stor betydning for analysens resultat. Hvis det antages, at alle patienter konsolideres, som det angives i produktresuméet for DaraBorThalDex, stiger de inkrementelle omkostninger fra ca. [REDACTED] DKK pr. patient til ca. [REDACTED] DKK pr. patient.



6. Referencer

1. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2017. 2017;[Danish].
2. Rajkumar SV, Richardson P, San Miguel JF. Guidelines for determination of the number of prior lines of therapy in multiple myeloma. *Blood*. 2015;126(7):921–2.
3. Kræftens Bekæmpelse. Statistik om myelomatose. 2019.
4. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Dansk Myelomatose Database Årsrapport 2020 [internet]. 2021. Tilgængelig fra: https://www.sundhed.dk/content/cms/89/4689_myelomatose_aarsrapport_2020_publiceret.pdf
5. Krejcik J, Barnkob MB, Nyvold CG, Larsen TS, Barington T, Abildgaard N. Harnessing the Immune System to Fight Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(18):4546.
6. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Dansk Myelomatose Database.
7. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose). København; 2019.
8. European Medicines Agency (EMA). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Darzalex (daratumumab) for the treatment of plasma cell myeloma. 2016.
9. EMA. Darzalex - ANNEX 1 - Summary of product characteristics. 2021.
10. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Darzalex (EMA/H/C/004077/II/0044).
11. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Darzalex (EMA/H/C/004077/II/0043).
12. Komarova NL, Boland CR. Cancer: calculated treatment. *Nature*. 2013;499(7458):291–2.
13. Dansk Myelomatose Studiegruppe (DMSG). Primærbehandling af myelomatose patienter , der er kandidater til højdosis kemoterapi. *Klin Retningslinjer - Kræft*. 2020;(december):0–20.
14. Moreau P, Hulin C, Perrot A, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label,. *Lancet Oncol* [internet]. 2021;22(10):1378–90. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204521004289>
15. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;



16. Hulin C, Moreau P, Attal M, Belhadj K, Benboubker L, Caillot D, et al. Stem cell (SC) yield and transplantation results from transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma (TE NDMM) patients (pts) receiving daratumumab (DARA) + bortezomib/thalidomide/dexamethasone (D-VTd) in the phase 3 CASSIOPEIA study. *J Clin Oncol*. 2019;
17. Avet-Loiseau H, Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Corre J, et al. Efficacy of daratumumab (DARA) + bortezomib/thalidomide/dexamethasone (D-VTd) in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma (TE NDMM) based on minimal residual disease (MRD) status: Analysis of the CASSIOPEIA trial. *J Clin Oncol*. 2019;
18. Moreau P, Attal M, Hulin C, Béné M-C, Broijl A, Caillot D, et al. Phase 3 randomized study of daratumumab (DARA) + bortezomib/thalidomide/dexamethasone (D-VTd) vs VTd in transplant-eligible (TE) newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): CASSIOPEIA Part 1 results. *J Clin Oncol*. 2019;
19. Moreau P, Zweegman S, Perrot A, Hulin C, Caillot D, Facon T, et al. Evaluation of the Prognostic Value of Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) at Diagnosis and Follow-up in Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (TE NDMM) Patients Treated in the Phase 3 Cassiopeia Study: Results of the C. *Blood*. 2019;
20. Sonneveld P, Attal M, Perrot A, Hulin C, Caillot D, Facon T, et al. Daratumumab Plus Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone (D-VTd) in Transplant-eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Subgroup Analysis of High-risk Patients (Pts) in CASSIOPEIA. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;
21. Roussel M, Moreau P, Hebraud B, Laribi K, Jaccard A, Dib M, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab for transplantation-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): health-related quality of life outcomes of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2020;
22. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med*. 2017;
23. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Facon T, Caillot D, Escoffre M, et al. Autologous Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of New Drugs: A Phase III Study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 Trial). *Blood*. 2015;
24. Luoma S, Anttila P, Säily M, Lundan T, Heiskanen J, Siitonen T, et al. RVD induction and autologous stem cell transplantation followed by lenalidomide maintenance in newly diagnosed multiple myeloma: a phase 2 study of the Finnish Myeloma Group. *Ann Hematol*. 2019;
25. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: The GRIFFIN trial. *Blood*. 2020;
26. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02090009). Study Comparing Conventional Dose Combination RVD to High-Dose Treatment With ASCT in the Initial Myeloma up to 65 Years (IFM/DFCI2009).



27. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Darzalex (EMEA/H/C/004077/X/0032).
28. Moreau P, Hebraud B, Facon T, Leleu X, Hulin C, Hashim M, et al. Front-line daratumumab-VTd versus standard-of-care in ASCT-eligible multiple myeloma: Matching-adjusted indirect comparison. *Immunotherapy*. 2021;
29. Kaufman JL, Laubach JP, Sborov D, Reeves B, Rodriguez C, Chari A, et al. Daratumumab (DARA) Plus Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVd) in Patients with Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Analysis of Griffin after 12 Months of Maintenance Therapy. *Blood*. 2020;
30. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538–48.
31. Kapoor P, Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi F, Dingli D, et al. Importance of achieving stringent complete response after autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013;
32. Rawstron AC, Child JA, De Tute RM, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, et al. Minimal residual disease assessed by multiparameter flow cytometry in multiple myeloma: Impact on outcome in the Medical Research Council Myeloma IX study. *J Clin Oncol*. 2013;
33. Perrot A, Lauwers-Cances V, Corre J, Robillard N, Hulin C, Chretien ML, et al. Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood*. 2018;
34. Rosiñol L, Oriol A, Rios R, Sureda A, Blanchard MJ, Hernández MT, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. *Blood*. 2019;
35. Voorhees PM, Laubach JP, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C. Daratumumab Plus Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Patients with Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Analysis of GRIFFIN After 12 Months of Maintenance Therapy [internet]. COMy (The 7th World Congress on CONTROVERSIES IN MULTIPLE MYELOMA (COMy)); 2021. Tilgængelig fra: <https://comylive.cme-congresses.com/wp-content/uploads/2021/04/9.pdf>



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende knoglemarvskræft

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Ulf Christian Frølund <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Sjælland
Medlemmer	Udpeget af
Asta Svirskaite <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Anja Klostergaard <i>Konstitueret overlæge</i>	Region Midtjylland
Charlotte Toftmann Hansen <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Carsten Helleberg <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Anne Kærsgaard Mylin <i>Overlæge</i>	Dansk Myelomatose Studiegruppe
Jennifer A. F. Andresen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Tonny Studsgaard Petersen <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Mikkel Christoffersen Egelund <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Lisbeth Egeskov <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Carsten Levin <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26. januar 2022	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

9.1 Oversigt over inklusions- og eksklusionskriterier for studierne i vurderingen

CASSIOPEIA – DaraBorThalDex	IFM-2009	FMG-MM02	GRIFFIN
Diagnostisering			
Diagnosen blev stillet ud fra SLIM-CRAB-kriterier	Myeloma Group Uniform Response Criteria, justeret fra International Uniform Response Criteria for knoglemarvskræft	International Myeloma Working Group (IMWG) criteria	International Myeloma Working Group (IMWG) criteria
Inklusionskriterier			
Nydiagnostiseret symptomatisk myelomatose	Nydiagnostiseret symptomatisk myelomatose	Nydiagnostiseret symptomatisk myelomatose	Nydiagnostiseret symptomatisk myelomatose
Kandidat til HDT/STS	Kandidat til HDT/STS	Kandidat til HDT/STS	Kandidat til HDT/STS
Alder: 18-65 år	Alder: 18-65 år	Alder: 18-70 år	Alder: 18-70 år
ECOG: 0-2	Leverfunktion: AST og ALT på maks. det dobbelte af øvre grænse for normalområdet, serum bilirubin $\leq 35 \mu\text{mol}$ pr. liter (2 mg/dl)	ECOG: 0-3	ECOG: 0-2
Nyrefunktion: kreatinin-clearance ≥ 40 mL/min	Nyrefunktion: kreatinin-clearance ≥ 50 mL/min	Nyrefunktion: glomerular filtration rate ≥ 15 mL/min, hvis ikke patienten er i dialyse	Nyrefunktion: kreatinin-clearance ≥ 30 mL/min
Serum calcium niveau ≤ 14 mg/dl ($< 3,5$ mmol/L)			Serum calcium niveau ≤ 14 mg/dl ($< 3,5$ mmol/L)
Neutrophil celletal $\geq 1 \times 10^9$ pr. L	Platelet celletal på ≥ 50.0000 mm ³		Neutrophil celletal $\geq 1 \times 10^9$ pr. L
Hæmoglobin-koncentration $\geq 7,5$ g/dl	Neutrophil celletal $\geq 1 \times 10^9$ pr. L		Hæmoglobin-koncentration $\geq 7,5$ g/dl



CASSIOPEIA – DaraBorThalDex	IFM-2009	FMG-MM02	GRIFFIN
<p>Platelet celletal $\geq 75 \times 10^9$ pr. L (hvis < 50 % af knoglemarvscellerne er plasmaceller og ellers platelet celletal på $> 50 \times 10^9$ pr. L)</p> <p>Leverfunktion: aspartate aminotransferase niveau $< 2,5$ gange den øvre grænse af normal; total bilirubin $< 1,5$ gange den øvre grænse af normal-niveauet</p>	<p>Normal hjerte- og lungefunktion</p>		<p>Platelet celletal $\geq 75 \times 10^9$ pr. L (hvis < 50 % af knoglemarvscellerne er plasmaceller og ellers platelet celletal på $> 50 \times 10^9$ pr. L)</p> <p>Korrigeret serum calcium $\leq 14,0$ mg/dl ($\leq 3,5$ mmol/L)</p> <p>Leverfunktion: aspartate aminotransferase niveau $< 2,5$ gange den øvre grænse af normal; total bilirubin $< 1,5$ gange den øvre grænse af normalniveauet</p>
Eksklusionskriterier			
<p>Tidligere behandling for knoglemarvskræft</p> <p>Tidligere maligne sygdomme inden for 10 år</p> <p>Sovende myelomatose</p> <p>Plasmacelle leukæmi</p> <p>Primær amyloidosis</p> <p>Kronisk obstruktiv lungesygdom og middelsvært til svær astma</p>	<p>Tidligere behandling for knoglemarvskræft</p> <p>Tidligere maligne sygdomme</p> <p>Sovende myelomatose</p> <p>Perifer neuropati grad ≥ 2</p> <p>Plasmacelle leukæmi</p>	<p>Tidligere behandling for knoglemarvskræft</p> <p>Tidligere maligne sygdomme inden for 5 år</p> <p>Sovende myelomatose</p> <p>Perifer neuropati grad ≥ 2</p> <p>Svær nedsat lever- og lungefunktion ekskluderes</p>	<p>Tidligere behandling for knoglemarvskræft</p> <p>Tidligere maligne sygdomme inden for 3 år</p> <p>Sovende myelomatose</p> <p>Plasmacelle leukæmi</p> <p>Primær amyloidosis</p> <p>Kronisk obstruktiv lungesygdom med FEV1 < 50 % af prædiktiv normal og middelsvært til svær astma inden for de sidste 2 år (eller ukontrolleret astma uanset tidspunkt)</p>



9.2 Uønskede hændelser

Rapporteret for DaraBorThalDex i CASSIOPEIA og BorLenDex i GRIFFIN

	CASSIOPEIA DaraBorThalDex (n=536)		GRIFFIN BorLenDex (n=102)	
	Alle grader (≥ 10 %)	Grad 3-4 (≥ 5 %)	Alle grader (≥ 30 % i en af studi- ets behandlingsarme)	Grad 3-4 (≥ 30 % i en af studiets behandlings- arme)
Hæmatologiske hændelser	56,5 %	46,5 %	-	-
Neutropeni	29,3 %	27,6 %	35,3 %	21,6 %
Trombocytopeni	20,3 %	11,0 %	35,3 %	8,8 %
Lymfopeni	18,5 %	17,0 %	27,5 %	21,6 %
Anæmi	13,6 %	-	32,4 %	5,9 %
Leukopeni	-	-	28,4 %	6,9 %
Febrile neutropeni	n/a	6,7 %	-	-
Infektioner	65,5 %	-	-	-
Bronkitis	19,0 %	-	-	-
Infektioner i øvre luftveje	-	-	44,1 %	2,0 %
Gastrointestinale hændelser	80,4 %	23,1 %	-	-
Forstoppelse	50,7 %	-	39,2 %	1,0 %
Kvalme	30,2 %	-	49,0 %	1,0 %
Diarré	19,2 %	-	50,0 %	3,9 %
Opkast	16,2 %	-	-	-
Stomatitis	16,0 %	12,7 %	-	-
Muskel og skeletale hændelser	45,7 %	-	-	-
Knoglesmerter	13,1 %	-	-	-
Rygsmertter	11,0 %	-	33,3 %	3,9 %
Ledsmerter	-	-	32,4 %	2,0 %
Forstyrrelser i nervesystemet	81,5 %	13,6 %	-	-
Perifer neuropati (inkl. sensorisk neuropati)	-	-	72,5 %	7,8 %



	CASSIOPEIA DaraBorThalDex (n=536)		GRIFFIN BorLenDex (n=102)	
	Alle grader (≥ 10 %)	Grad 3-4 (≥ 5 %)	Alle grader (≥ 30 % i en af studiets behandlingsarme)	Grad 3-4 (≥ 30 % i en af studiets behandlings- arme)
Perifer sensorisk neuropati	58,6 %	8,8 %	-	-
Parese	22,0 %	-	-	-
Tremor	13,2 %	-	-	-
Psykiatriske hændelser	141 (26,3 %)	-	-	-
Søvnbesvær	11,4	-	30,4 %	1,0 %
Angst	10,8 %	-	-	-
Respiratoriske hændelser	48,3 %	-	-	-
Hoste	16,8	-	26,5 %	0 %
Vejtrækningsbesvær	14,4 %	-	-	-
Subkutane og hudrelaterede hændelser			-	-
Udslæt	86 (16,0 %)	-	-	-
Rødme	61 (11,4 %)	-	-	-
Andre generelle manifestationer	77,2 %	-	-	-
Asteni	31,9 %	-	-	-
Perifer ødem	30,2 %	-	34,3 %	2,9 %
Feber	26,1 %	-	27,5 %	2,9 %
Træthed/udmattelse	13,1 %	-	60,8 %	5,9 %



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

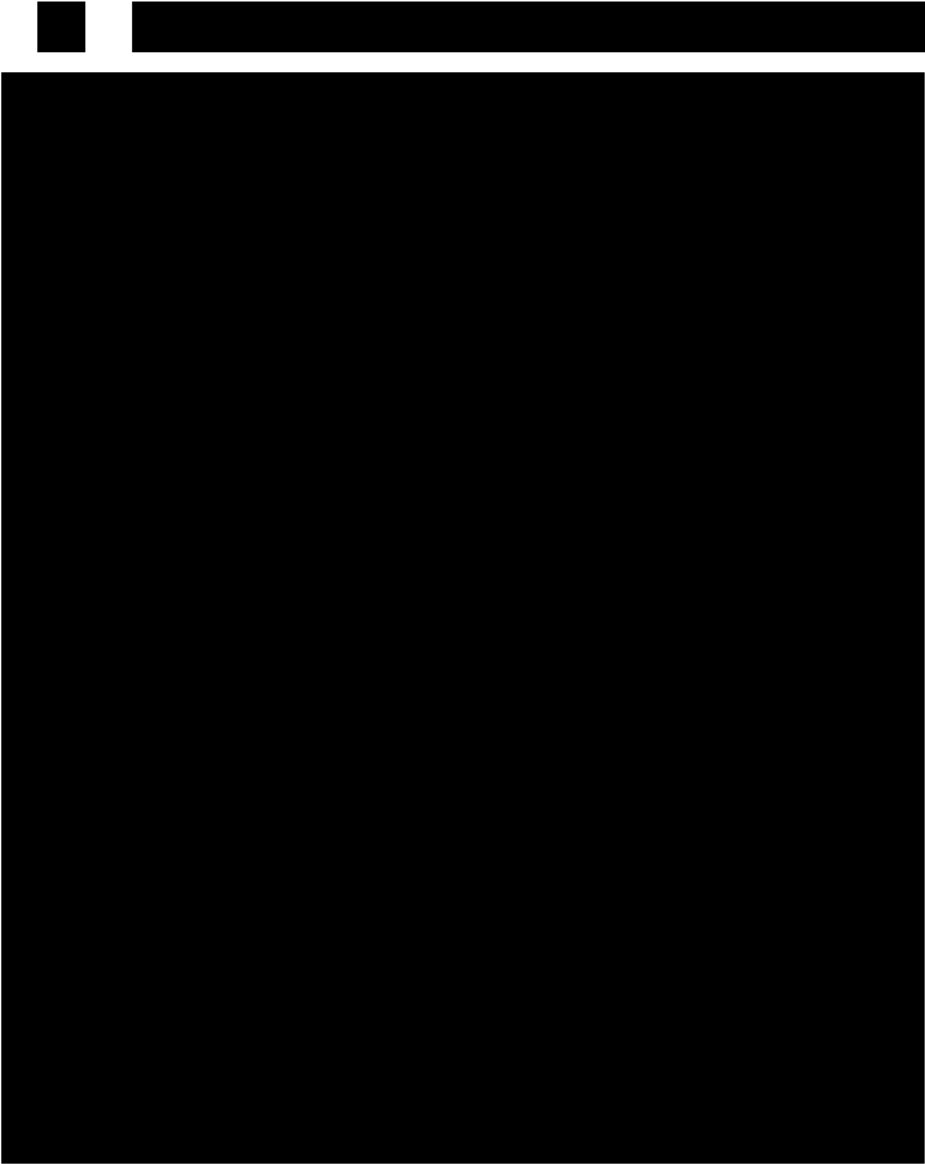


[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]





[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

