

Medicinrådets vurdering af blinatumomab som monoterapi som en del af konsolideringsbehandlingen af voksne patienter med akut lymfoblastisk leukæmi (ALL)

*Voksne patienter med nydiagnosticeret
Philadelphia-kromosom-negativ CD19-
positiv B-celle-prækursor ALL*

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 21. januar 2026

Ikrafttrædelsesdato 21. januar 2026

Dokumentnummer 235432

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Blinatumomab (BLINCYTO)

Indikation Blinatumomab er indiceret som monoterapi som en del af konsolideringsbehandlingen af voksne patienter med nydiagnosticeret Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celle-prækursor ALL

Lægemiddelfirma Amgen

ATC-kode L01FX07

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 4. november 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 11. september 2025

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 8. december 2025

Rådets anbefaling 21. januar 2026

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 18 uger (90 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende akut leukæmi



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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 22. januar 2026



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet blinatumomab som monoterapi som en del af konsolideringsbehandlingen af voksne patienter med nydiagnosticeret Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celle-prækursor akut lymfoblastisk leukæmi (Ph-CD19+ BCP-ALL).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Amgen.

Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celle-prækursor akut lymfoblastisk leukæmi

Akut lymfoblastisk leukæmi (ALL) er en aggressiv malign sygdom, der udspringer fra umodne lymfoide celler og medfører hæmatologisk insufficiens. Ph- CD19+ BCP-ALL er en undergruppe af ALL, der opstår fra umodne B-celler, udtrykker CD19-antigenet og mangler Philadelphia-kromosomet.

I Danmark diagnosticeres årligt ca. 30-40 nye tilfælde af ALL hos voksne, og ansøger estimerer, at incidensen for Ph- CD19+ BCP-ALL er ca. 16 tilfælde pr. år.

Blinatumomab

Blinatumomab (BLINCYTO) er et bispecifikt T-celle-engagerende antistof, som binder CD19 på B-celler og CD3 på T-celler. Bindningen aktiverer T-celler til at dræbe B-celler.

Lægemidlet administreres som kontinuerlig intravenøs infusion via infusionspumpe over 28 dage pr. cyklus i op til fire cyklusser. Den anbefalede daglige dosis afhænger af kropsvægt. Patienter, der vejer ≥ 45 kg, modtager en fast daglig dosis på 28 μg . For patienter, der vejer < 45 kg, udregnes dosis efter legemsoverfladeareal.

Blinatumomab skal tilføjes den eksisterende behandling i konsolideringsfasen, der består af behandling med flere typer af kemoterapi.

Nuværende behandling i Danmark

Standardbehandlingen for Ph- CD19+ BCP-ALL i Danmark er baseret på protokollerne AllTogether1 (for yngre patienter) og Hyper-CVAD (for ældre patienter). Disse regimer omfatter intensiv kemoterapi (se bilag for oversigt over kemoterapier, doser og administrationsformer i de forskellige protokoller).

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af blinatumomab er baseret på en direkte sammenligning af blinatumomab som tillæg til konsolideringskemoterapi (blinatumomab + kemoterapi) og konsolideringskemoterapi alene (kemoterapi alene) i E1910-studiet. E1910-studiet er et fase 3, randomiseret, kontrolleret, open-label, investigator-initieret multicenterstudie.

I alt blev 268 patienter randomiseret (134 patienter i interventionsarmen og 134 patienter i komparatorarmen) til at indgå i studiets konsolideringsbehandlingsfase.



Randomiseringen blev initieret den 19. maj 2014, og data cut-off (DCO) for den primære analyse var den 23. juni 2023. Den mediane opfølgningstid i analyserne af primære og sekundære effektmål var 4,5 år.

Data fra E1910-studiet viser, at voksne patienter med Ph- CD19+ BCP-ALL opnår både længere samlet overlevelse (OS) (HR for OS 0,42 (95 % CI: 0,26; 0,68)) og længere relapsfri overlevelse (RFS) (HR for RFS 0,49 (95 % CI: 0,31; 0,76)), når blinatumomab tillægges konsolideringskemoterapi sammenlignet med konsolideringskemoterapi alene.

Kemoterapiregimet i E1910-studiet er ikke identisk med behandlingen i dansk klinisk praksis. Derfor er det usikkert, om tillæg af blinatumomab til behandlingen i dansk klinisk praksis vil medføre den samme effekt som i E1910-studiet. De observerede OS-data for komparatorarmen i E1910-studiet er umiddelbart lavere, end hvad der er rapporteret for NOPHO 2008-protokollen, som blev anvendt til yngre patienter (18-45 år) inden introduktionen af ALLTogether1-protokollen til samme aldersgruppe. Forskellene i overlevelse kan skyldes, at kemoterapiregimet i E1910-studiet er mindre effektiv end behandlingen i dansk klinisk praksis for de yngre patienter, men det kan også skyldes aldersforskelle mellem de populationer, som OS-data er opgjort for (NOPHO 2008-protokollen: 18-45 år og E1910-studiet: 30-70 år), eftersom yngre patienter antages at have bedre overlevelse.

Medicinerådet bemærker, at den absolutte forskel mellem RFS- og OS-kurverne i E1910-studiet er lille. Dette kan skyldes, at der gik lang tid mellem de planlagte systematiske undersøgelser efter år 2, hvorved patienter kan have haft uopdaget relaps i flere måneder inden registreret relaps eller død. Såfremt det er tilfældet, kan antallet af relaps være underestimeret, hvilket kan have medført en overestimering af kuringsandelen.

Medicinerådet vurderer, at tillæg af blinatumomab til konsolideringskemoterapi i dansk klinisk praksis vil medføre en mere belastende bivirkningsprofil med risiko for neurologiske hændelser og cytokinfrigivelsessyndrom (CRS), som dog vurderes at kunne behandles og være reversible i klinisk praksis. Administration med kontinuerlig infusion via infusionspumpe kan være til gene for patienterne.

Der er ikke indsamlet HRQoL-data i E1910-studiet, og derfor er vurderingen af HRQoL baseret på to eksterne studier: BLAST- og TOWER-studierne. Der er betydelige metodiske udfordringer ved at anvende data fra disse studier til at drage konklusioner om, hvordan behandling med blinatumomab vil påvirke HRQoL blandt patienter i dansk klinisk praksis, og effekten på HRQoL, og eventuelle forskelle i HRQoL på tværs af behandlingsarmene, kan ikke bestemmes.

Omkostningseffektivitet

Medicinerådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en partitioned survival-model, der estimerer omkostningseffektiviteten af blinatumomab som monoterapi i tillæg til konsolideringsbehandlingen af voksne patienter med nydiagnosticeret Ph-CD19+ BCP-ALL. I modellen antages det, at 73 % af patienterne i behandling med blinatumomab kureres mod 48 % i kemoterapiarmen.



Analysen tager udgangspunkt i effektdata for OS og RFS fra E1910-studiet og data på HRQoL fra BLAST og TOWER.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem blinatumomab + kemoterapi og kemoterapi alene er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 4,11 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Resultatet er behæftet med flere væsentlige usikkerheder. Disse er særligt relateret til usikkerhed vedr. det kliniske datagrundlag og antagelser om andel langtidsoverlevende og deres overdødelighed i forhold til baggrundsbefolkningen. Usikkerhederne vedr. datagrundlaget omfatter, at antallet af relaps muligvis er underestimeret eller registreret for sent i forhold til faktisk forekomst i studiet. Dette påvirker særligt komparatorarmen, hvor der ses flere sene relaps. Derudover er der en risiko for, at de yngste patienter (≤ 45 år) i komparatorarmen i studiet har modtaget en behandling, som ikke er lige så effektiv som standardbehandlingen i dansk klinisk praksis. Førstnævnte kan medføre, at QALY-gevinsten kan være underestimeret og ICER'en dermed overestimeret, imens en potentiel manglende overførbare af den relative effektforskel til den yngre del af populationen kan medføre, at QALY-gevinsten kan være overestimeret og ICER'en dermed underestimeres. Det er imidlertid ikke muligt at kvantificere størrelsesordenen af disse potentielle bias. Derudover er der usikkerhed vedr. andelen af langtidsoverlevende (kurerede patienter) og estimeret for overdødelighed for disse patienter. På omkostningssiden er der usikkerhed omkring, hvor stor en andel af patienterne der vil opleve hypogammaglobulinæmi som følge af behandling med blinatumomab, og som deraf vil have behov for behandling med immunglobuliner. Resultaterne af de væsentligste følsomhedsanalyser kan findes i Tabel 38. Resultatet er følsomt overfor ændringer i SMR-estimatet og kureringsandelen, da modellens resultat i høj grad er drevet af andelen af patienter, der antages at være kureret. Derimod er resultatet robust overfor ændringer i nytteværdierne og andelen af patienter, som modtager behandling med immunglobuliner, se afsnit 4.5.2.



Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Blinatumomab + kemoterapi	Kemoterapi alene	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	14,71	9,65	5,06
Totale QALY	11,60	7,49	4,11
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 248.506 DKK pr. leveår Beregnet med SAIP: ■ DKK pr. leveår		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 306.607 DKK pr. QALY Beregnet med SAIP: ■ DKK pr. QALY		

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af blinatumomab som monoterapi som en del af konsolideringsbehandlingen resulterer i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 15,3 mio. DKK i år 5. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 15 nye patienter hvert år i år 1 til 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celle-prækursor akut lymfoblastisk leukæmi	11
1.3	Blinatumomab	12
1.4	Nuværende behandling	13
2.	Effekt og sikkerhed	15
2.1	Litteratursøgning.....	15
2.1	Kliniske studier.....	16
2.1.1	E1910-studiet.....	17
2.2	Population, intervention, komparator og effektmål.....	20
2.2.1	Population.....	20
2.2.2	Intervention	22
2.2.3	Komparator	23
2.2.4	Effektmål	24
2.3	Sammenligning af effekt	24
2.3.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	24
2.3.2	Oversigt over effektestimater	25
2.3.3	Relapsfri overlevelse (RFS).....	25
2.3.4	Samlet overlevelse (OS)	29
2.4	Sammenligning af sikkerhed	34
2.5	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	38
3.	Helbredsrelateret livskvalitet	39
3.1	Inkluderede instrumenter for HRQoL	39
3.1.1	Eksterne kilder	39
3.1.2	EQ-5D-3L	40
3.1.2.1	BLAST-studiet.....	40
3.1.2.2	Instrument og studiedesign	40
3.1.2.3	Dataindsamling	41
3.1.2.4	Resultater	42
3.1.3	EORTC QLQ-C30	43
3.1.3.1	TOWER-studiet	43
3.1.3.2	Instrument og studiedesign	43
3.1.3.3	Dataindsamling	44
3.1.3.4	Resultater	45
3.1.4	Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet.....	47
3.2	Nytteværdier.....	48
3.2.1	Grundlag for beregning af nytteværdier.....	48
3.2.2	Beregning af nytteværdier	49
3.2.3	Resultater for nytteværdier	50



3.2.4	Medicinrådets vurdering af nytteværdier.....	51
4.	Sundhedsøkonomisk analyse.....	52
4.1	Grundantagelser	52
4.2	Model.....	52
4.2.1	Datagrundlag.....	52
4.2.2	Modeltype og modelstruktur.....	53
4.2.2.1.1	Behandlingsophør og behandlingens længde	53
4.2.2.1.2	Model output	54
4.3	Omkostninger	56
4.3.1	Lægemiddelomkostninger	56
4.3.2	Vedligeholdelsesbehandling	59
4.3.3	Administrationsomkostninger	61
4.3.4	Hospitalsomkostninger	62
4.3.5	Omkostninger til uønskede hændelser.....	64
4.3.6	Behandling med allo-HSCT.....	68
4.3.6.1.1	Allo-HSCT før relaps.....	68
4.3.6.1.2	Allo-HSCT efter relaps	68
4.3.7	Efterfølgende behandlingslinje efter relaps.....	69
4.3.7.1.1	Blinatumomab som efterfølgende behandling	70
4.3.7.1.2	Inotuzumab ozogamicin som efterfølgende behandling	70
4.3.7.1.3	FLAG-IDA som efterfølgende behandling.....	70
4.3.7.1.4	CAR-T som efterfølgende behandling	71
4.3.8	Patientomkostninger	75
4.3.9	Omkostninger til palliativ behandling	75
4.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	76
4.5	Resultater.....	77
4.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	77
4.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	78
4.6	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse.....	82
5.	Budgetkonsekvenser	84
5.1	Estimat af patientantal og markedsandel	84
5.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	85
6.	Referencer	86
7.	Sammensætning af fagudvalg	93
8.	Versionslog	94
9.	Bilag.....	95



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, uønskede hændelser og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 96.



Begreber og forkortelser

EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
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
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
ALL:	Akut lymfoblastisk leukæmi



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet blinatumomab som monoterapi som en del af konsolideringsbehandlingen af voksne patienter med nydiagnosticeret Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celle-prækursor akut lymfoblastisk leukæmi.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Amgen.

Amgen fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 23. januar 2025.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celle-prækursor akut lymfoblastisk leukæmi

Akut lymfoblastisk leukæmi (ALL) er en malign sygdom, der udspringer fra B- eller T-lymfoblastiske celler og er karakteriseret ved en ukontrolleret proliferation af abnorme, umodne lymfoide celler i knoglemarven. Denne patologiske cellevækst af ALL celler medfører en gradvis svigt af den normale blodproduktion i knoglemarven, hvilket resulterer i hæmatologisk insufficiens, herunder anæmi, nedsat immunfunktion og trombocytopeni.

ALL klassificeres overordnet efter celletype (B- eller T-celler) og modenhedsgrad af cellerne (umodne vs. modne celler). Hos voksne patienter oprinder cirka 78 % af ALL tilfældene fra B-celler, hvoraf 93 % klassificeres som umodne B-celler (B-celle-prækursor (BCP)-ALL). Ved B-celle ALL udtrykker leukæmicellerne typisk CD19-antigenet på celleoverfladen, hvilket betegnes som CD19-positivitet (CD19+). BCP-ALL underinddeles yderligere efter cytogenetiske karakteristika, herunder tilstedeværelsen af den hyppigste genetiske abnormalitet i ALL: Philadelphia-kromosomet (Ph). Ph er en translokation mellem kromosom 9 og 22, som resulterer i dannelsen af BCR::ABL1-fusionsgenet. Cirka 23 % af voksne med BCP-ALL har denne abnormalitet, som betegnes Ph-positiv (Ph+), mens de resterende 77 % har Ph-negativ sygdom (Ph-). Samlet set udgør Ph- BCP-ALL, som er den relevante form i denne vurdering, cirka 55 % af ALL-tilfældene.

ALL debuterer typisk med symptomer som træthed, feber, blødningstendens, hævede lymfeknuder og infektioner. Ved involvering af centralnervesystemet kan der opstå hovedpine, krampes og opkast. Symptomernes alvorlighed medfører ofte, at patienterne søger akut lægehjælp, og diagnosen stilles som regel inden for få uger efter symptomdebut, hvilket fører til øjeblikkelig hospitalsindlæggelse.



Diagnosen mistænkes ved abnorm blodstatus og tilstedeværelse af leukæmiceller i blodet. Endelig bekræftelse kræver ≥ 25 % lymfoblaster i knoglemarvsprøver og ved biopsi. Når diagnosen er stillet, foretages forskellige undersøgelser for at klassificere sygdommen. Klassifikation skal ske hurtigt og inden behandlingsstart, da den er afgørende for valg af behandling (se afsnit 1.4).

ALL har en negativ indvirkning på patienternes helbredsrelaterede livskvalitet (HRQoL), grundet sygdommens symptomer, behandlingsrelaterede uønskede hændelser og langvarige hospitalsophold. Dette begrænser patienternes fysiske, sociale og emotionelle funktionsevne og daglige aktiviteter [1,2].

Ifølge den danske akut leukæmi-database (ALD) fra 2021 er femårs-overlevelsen (OS) for patienter med ALL 92 % for patienter mellem 0-45 år, og 59 % for patienter over 45 år i Danmark [3]. Der er ikke specifikke tal for prognosen ved Ph- BCP ALL, men da denne patientgruppe udgør størstedelen af de totale ALL tilfælde, er den samlede prognose relativt repræsentativ for patientgruppen.

I Danmark diagnosticeres årligt cirka 30-40 nye tilfælde af ALL blandt voksne [4]. Ved udgangen af 2022 var prævalensen af voksne patienter med ALL i Danmark 1.230, med en kønsfordeling på 58 % mænd og 42 % kvinder [5]. Da der ikke foreligger offentliggjorte danske data for incidens og prævalens af patienter med Ph- CD19+ BCP-ALL, har ansøger estimeret, at incidensen i 2022 var 16 tilfælde, og at prævalensen var 687 patienter. Ansøger vurderer, at alle voksne patienter med Ph- CD19+ BCP-ALL, som modtager multiagens kemoterapi i konsolideringsfasen, vil være kandidater til behandling med blinatumomab. Hvis blinatumomab anbefales som standardbehandling, vurderer ansøger, at cirka 15 patienter årligt vil være egnede til behandling.

1.3 Blinatumomab

Blinatumomab markedsføres under handelsnavnet BLINCYTO® og er indiceret som monoterapi i konsolideringsfasen til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret Ph- CD19+ BCP-ALL [6]. Blinatumomab skal tilføjes den eksisterende behandling i konsolideringsfasen, der består af multiagens kemoterapi. Blinatumomab er et bispecifikt T-celle-engagerende antistof, der binder til CD19 på B-celle-leukæmiceller og CD3 på T-celler. Denne binding aktiverer T-celler til at frigive enzymer, som dræber CD19+ celler, herunder også leukæmiceller.

Blinatumomab administreres som kontinuerlig intravenøs infusion via en infusionspumpe i behandlingscyklusser af 28 dage, efterfulgt af en 14-dages behandlingsfri periode. Patienter kan modtage op til fire cyklusser som led i konsolideringsbehandlingen. Den anbefalede daglige dosis afhænger af kropsvægt. Patienter ≥ 45 kg modtager en fast daglig dosis på 28 μg , mens patienter < 45 kg doseres efter legemsoverflade (BSA) med 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ pr. dag, dog maksimalt 28 $\mu\text{g}/\text{dag}$ [6].

Der anbefales præmedicinering med 20 mg intravenøs dexamethason inden for 1 time før opstart af hver blinatumomab behandling samt profylakse med intratekal kemoterapi inden og under behandling med blinatumomab [6].



Patienter bør indlægges de første tre dage af første cyklus og de første to dage af de efterfølgende cyklusser for at monitorere for toksicitet. Seponering af blinatumomab bør ske midlertidigt eller permanent i tilfælde af følgende alvorlige (grad 3) eller livstruende (grad 4) toksiciteter: cytokinfrigivelsessyndrom (CRS), tumorlysesyndrom, neurologisk toksicitet fx immun-effektor celle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS), forhøjede leverenzymmer og andre klinisk relevante toksiciteter [6].

Lægemidlet har orphan drug-status i både EU og USA, med den europæiske status tildelt den 24. juli 2009. Ud over den aktuelle indikation har EMA godkendt blinatumomab til følgende indikationer [6]:

- behandling af voksne med CD19+ recidiveret eller refraktær (R/R) BCP-ALL. Patienter med Ph+ BCP-ALL skal have haft behandlingssvigt med mindst 2 tyrosinkinasehæmmere (TKI'er) og ikke have nogen alternative behandlingsmuligheder.
- behandling af voksne med Ph- CD19+ BCP-ALL i første eller anden komplet remission med MRD-positiv (minimal residual sygdom) større end eller lig med 0,1 %.
- behandling af pædiatriske patienter i alderen 1 måned og derover med Ph- CD19+ BCP-ALL, som er R/R efter mindst to tidligere behandlinger, eller recidiveret efter tidligere allogen stamcelletransplantation (allo-HSCT).
- behandling af pædiatriske patienter i alderen 1 måned og derover med højrisiko første recidiv Ph- CD19+ BCP-ALL som en del af konsolideringsbehandlingen.

Blinatumomab modtog den oprindelige markedsføringstilladelse i Europa d. 23. november 2015 og indikationsudvidelsen til den aktuelle indikation d. 23. januar 2025 [7].

Medicinrådet har ikke tidligere vurderet blinatumomab.

1.4 Nuværende behandling

Dansk Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG) har udgivet en klinisk retningslinje for behandlingen af ALL [8]. Vedrørende allo-HSCT følges rekommandationer fra Dansk Hæmatologisk Selskab [9].

Behandlingen af voksne patienter med nydiagnosticeret Ph- CD19+ BCP-ALL i Danmark er baseret på risikostratificerede protokoller, hvor behandlingsintensiteten tilpasses patientens alder, komorbiditeter og sygdoms karakteristika. Behandlingen består af et intensivt kemoregime, der strækker sig over 6-12 måneder (protokolafhængigt) og en længerevarende peroral vedligeholdelsesbehandling med purinethol (dagligt) og methotrexat (ugentligt), således at den samlede behandlingsvarighed er ca. 2 år. Formålet med behandlingen er at opnå komplet remission, eliminere minimal restsygdom (MRD) og forebygge recidiv. Ældre patienter med betydelende komorbiditet tåler typisk ikke de intensive kemoterapiregimer. Disse behandles med pallierende kemoterapi.



Følgende protokoller benyttes i 1. linje:

ALLTogether1 [10]:

- Aldersgruppe: Alle patienter mellem 1-45 år
- Behandlingsfaser: Induktion, konsolidering, reinduktion og vedligeholdelse.
- Kendetegn:
 - MRD-styret europæisk protokol for børn og unge voksne
 - Høj behandlingsintensitet, omfattende risikostratificering
 - Standard kemoterapi med hyppig brug af PEG-L-asparaginase
 - Mulighed for tillæg af komponenter afhængig af risikoprofil, fx inotuzumab ozogamicin før vedligeholdelsesfasen eller 6-thioguanin eller tyrosinkinasehæmmer i vedligeholdelsesfasen

HYPER-CVAD:

- Aldersgruppe:
 - 46-65 år: MD Anderson regime
 - >65 år: Fuld/reduceret intensitet
 - Ved betydende komorbiditet: reduceret intensitet
- Behandlingsfaser: 8 serier (samlet ca. 6-8 måneder) og vedligeholdelse
- Kendetegn:
 - MD Anderson regimet er et intensivt voksenregime med 4 serier (serie 1, 3, 5 og 7) af Hyper-CVAD (cyclophosphamid, vincristin, doxorubicin, dexamethason) som gives alternerende med 4 serier (serie 2, 4, 6 og 8) høj-dosis cytarabin/methotrexat
 - Intratekal kemoterapi gives som standard i de første fire cykler
 - Rituximab tillægges i de første fire serier ved >20 % CD20 positive lymfoblaster i knoglemarven.

NOPHO 2008 (anvendes kun på Rigshospitalet):

- Aldersgruppe: 46-65 år
- Behandlingsfaser: Induktion, konsolidering, reinduktion og vedligeholdelse.
- Kendetegn:
 - Pædiatrisk inspireret protokol med blokbaseret kemoterapi og MRD-monitorering
 - Aldersjusteret kemoterapi

For ALLTogether1 og HYPER-CVAD er specifikke doser, administrationsformer og administrationsdage i hver fase/cyklus angivet i Tabel 46, Tabel 47, Tabel 48, Tabel 49, Tabel 50 og Tabel 51 i bilag.

Allo-HSCT er indiceret i første kliniske remission (CR1) for patienter med højrisiko sygdom (defineret ud fra kliniske og genetiske risikomarkører). For øvrige patienter er allo-HSCT indiceret ved refraktær sygdom eller relaps, hvis der kan opnås tilstrækkelig god klinisk remission (CR2), evt. forudgået af MRD-optimering/bridging med blinatumomab eller inotuzumab ozogamicin (ej godkendt af Medicinrådet som standardbehandling). Unge patienter ≤ 26 år kan alternativt behandles med CAR-T (tisagenlecleucel) ved refraktær sygdom eller relaps efter allo-HSCT, eller hvis transplantation ikke er muligt.



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Den kliniske vurdering af blinatumomab baserer sig på head-to-head studiet E1910, som direkte sammenligner blinatumomab i kombination med konsolideringskemoterapi (blinatumomab + kemoterapi) versus konsolideringskemoterapi alene (kemoterapi alene). Ansøger har suppleret publicerede data med interne upublicerede data fra samme studie.

Ansøger har ikke foretaget søgninger for at identificere yderligere evidens til sammenligningen.



2.1 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på studiet i Tabel 1.

Tabel 1. Studiet der indgår i Medicinerådets vurdering af effekt og sikkerhed

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
E1910-studiet [NCT02003222] [11] og upublicerede data fra E1910-studiet.	Patienter mellem 30-70 år med nydiagnosticeret Ph-BCP-ALL, som har opnået komplet remission (CR) eller komplet remission med ufuldstændig hæmatologisk remission (CRi) efter induktionskemoterapi.	Blinatumomab i kombination med konsoliderende kemoterapi baseret på en modificeret UKALLXII/E2993-protokol.	Konsoliderende kemoterapi baseret på en modificeret UKALLXII/E2993-protokol.	Primært effektmål: Samlet overlevelse (OS) Sekundære effektmål: Relapsfri overlevelse (RFS) Sikkerhed	OS, RFS og sikkerhed



2.1.1 E1910-studiet

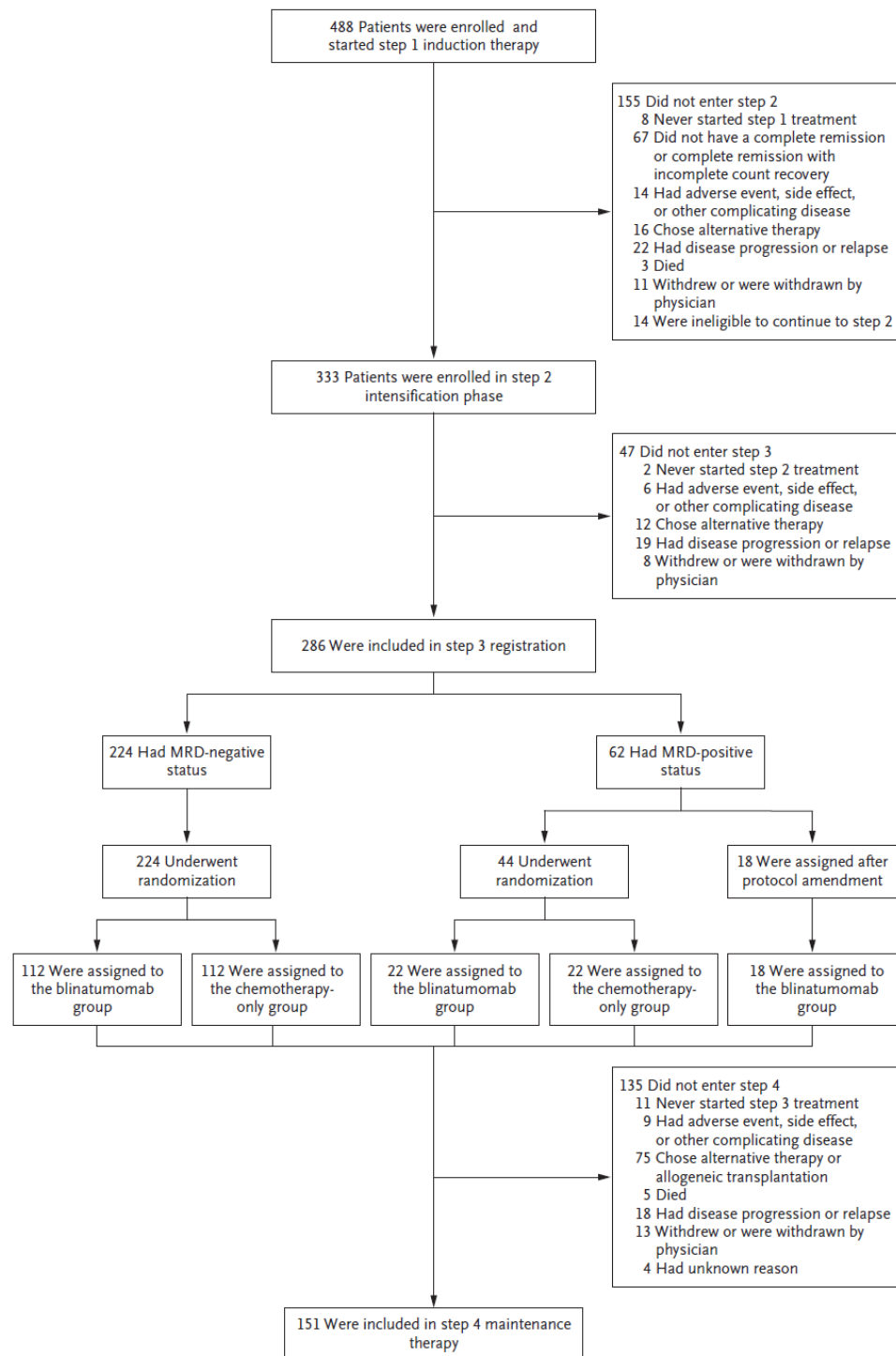
E1910-studiet er et fase 3, randomiseret, kontrolleret, open-label, investigator-initieret multicenterstudie, der evaluerer effekt og sikkerhed af blinatumomab hos voksne patienter i alderen 30-70 år med nydiagnosticeret Ph- BCP-ALL, der har opnået komplet remission (CR) eller komplet remission med ufuldstændig hæmatologisk remission (CRi) efter induktionskemoterapi [11]. Studiet gennemføres på 77 centre i USA, Canada og Israel.

Studiet er struktureret i fire faser (se nedenfor samt Figur 1 over patientflow i studiets faser). Inklusion af patienter til studiets Fase 1 startede i december 2013 og sluttede i oktober 2019. Randomiseringen af patienter til studiets Fase 3 (konsolideringsfasen) blev initieret d. 19. maj 2014, og data cut-off (DCO) for den primære analyse var d. 23. juni 2023. Den mediane opfølgningstid i analyserne af primære og sekundære effektmål var 4,5 år.

Studiets fire faser:

- **Induktionsfasen (Fase 1):** I induktionsfasen modtog alle patienter to cykler kemoterapi, med tillæg af pegasparaginase for patienter <55 år og rituximab for CD20+ patienter.
- **Intensiveringsfasen (Fase 2):** Patienter, der opnåede CR/CRi under induktionsfasen fortsatte til intensiveringsfasen med højdosis methotrexat og pegasparaginase.
- **Konsolideringsfasen (Fase 3):** Patienter, med vedvarende CR/CRi efter intensiveringsfasen, blev randomiseret til at modtage enten blinatumomab og kemoterapi eller kemoterapi alene.
- **Vedligeholdelsesfasen (Fase 4):** Patienter, med vedvarende CR/CRi efter konsolideringsfasen, modtog vedligeholdelsesbehandling, som bestod af POMP-regimet (6-mercaptopurin, vincristin, methotrexat og prednison).

Behandlingsvarigheden fra intensiveringsfasens start til afslutningen af vedligeholdelsesfasen er cirka 2,5 år. Under bilag Tabel 41 er en oversigt over inklusionskriterierne for patienterne i studiets fire faser.



Figur 1. Patientflow og randomisering i de fire faser i E1910-studiet [11]

Patienterne i studiets Fase 3 blev randomiseret til enten at modtage konsolideringsbehandlingen blinatumomab + kemoterapi (interventionen) eller kemoterapi alene (komparatoren). Konsolideringsbehandlingen var baseret på en modificeret UKALLXII/E2993-protokol. Randomiseringen blev stratificeret efter alder (<55 vs. ≥55 år), CD20-status, rituximab brug og intention om behandling med allo-HSCT.



Oprindeligt blev både MRD+ og MRD- patienter randomiseret, men efter FDA's accelererede godkendelse af blinatumomab til MRD+ patienter i marts 2018 blev randomiseringen af MRD+ patienter afbrudt. Herefter blev alle MRD+ patienter tildelt interventionsarmen, mens MRD- patienter fortsat blev randomiseret til enten interventions- eller komparatorarmen.

Som følge af ændringerne i randomiseringen, analyseres effekt for fem forskellige populationer i studiet: 1) MRD- patienter, 2) MRD-agnostiske patienter, 3) MRD-agnostiske randomiserede patienter, 4) MRD+ patienter og 5) MRD+ randomiserede patienter. Ansøger definerer MRD-agnostiske patienter, som en population, der både inkluderer MRD+ og MRD- patienter.

I den MRD-agnostiske randomiserede population er de MRD+ patienter, som blev tildelt interventionsarmen efter år 2018 (n= 18), ekskluderet. Det er denne population, som Medicinrådet anvender som grundlag for vurderingen af blinatumomab i ansøgningen. Denne population afspejler også EMA's godkendte indikation, som er uafhængig af MRD-status. Analyserne for den MRD-agnostiske randomiserede population er udelukkende baseret på data fra SmPC'et [6] og upublicerede data fra den kliniske studie rapport (CSR, Amgen data on file).

Sikkerhedsdata er analyseret for alle patienter, der modtog mindst én dosis af de protokol-specifikke behandlinger i den MRD-agnostiske population inklusiv de MRD+ patienter, der blev tildelt interventionsarmen efter år 2018.

Det primære effektmål i studiet er:

- Samlet overlevelse (OS): Tid fra randomisering til død uanset årsag

De sekundære effektmål i studiet er:

- Relapsfri overlevelse (RFS): Tid fra randomisering til relaps eller død (alt efter hvad der indtraf først)
- Behandlingsrelaterede uønskede hændelser

Med undtagelse af allo-HSCT indeholder studiet ingen information om, hvilke 2. linjebehandlinger populationen modtog efter relaps. Blandt patienter med relaps, modtog 20 % af patienterne i interventionsarmen og 16 % af patienterne i komparatorarmen allo-HSCT som 2. linjebehandling.



2.2 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter mellem 30-70 år med nydiagnosticeret Ph- BCP-ALL, som har opnået CR eller CRi efter induktionskemoterapi.	Medicinrådet vurderer, at studiepopulationen er sammenlignelig med patienterne i dansk klinisk praksis, som vil være kandidater til behandling med blinatumomab under konsolideringsbehandlingen i Danmark.	Samme population som i E1910-studiet, med en gennemsnitsalder på 51 år ved modellens begyndelse.
Intervention	Blinatumomab i kombination med konsolideringskemoterapi baseret på en modificeret UKALLXII/E2993-protokol.	Medicinrådet vurderer, at interventionen som udgangspunkt er sammenlignelig med den forventede brug af blinatumomab i dansk klinisk praksis. Medicinrådet bemærker, at konsolideringskemoterapibehandlingsregimet ikke er identisk med behandlingen i dansk klinisk praksis, men vurderer, at behandlingerne som udgangspunkt er sammenlignelige.	Samme intervention som i E1910-studiet.
Komparator	Konsolideringskemoterapi baseret på en modificeret UKALLXII/E2993-protokol.	Medicinrådet bemærker, at den valgte komparator ikke er identisk med de konsolideringskemoterapibehandlingsregimer, der anvendes i dansk klinisk praksis, men vurderer, at behandlingerne som udgangspunkt er sammenlignelige.	Samme komparator som i E1910-studiet.
Effektmål	OS, RFS og sikkerhed	Medicinrådet vurderer, at effektmålene OS, RFS og sikkerhed er tilstrækkelige til at vurdere effekt og sikkerhed.	Resultater for OS, RFS og sikkerhed fra E1910-studiet.

2.2.1 Population

268 MRD-agnostiske randomiserede patienter (134 patienter i interventionsarmen og 134 patienter i komparatorarmen) indgik i E1910-studiets konsolideringsbehandlingsfase (Fase 3). Efter konsolideringsbehandlingsfasen overgik hhv. 73 patienter (54,5 %) fra interventionsarmen og 71 patienter (53,0 %) fra komparatorarmen til studiets vedligeholdelsesbehandlingsfase (Fase 4). Under konsolideringsbehandlingsfasen og vedligeholdelsesbehandlingsfasen modtog 26,12 % af patienterne i interventionsarmen og 29,1 % af patienterne i komparatorarmen allo-HSCT som en del af 1. linjebehandlingen.



I Tabel 3 ses baselinekarakteristika for de MRD-agnostiske randomiserede patienter umiddelbart før opstart af konsolideringsbehandlingsfasen (studiets Fase 3).

Tabel 3. Baselinekarakteristika for MRD-agnostiske randomiserede patienter

	Blinatumomab + kemoterapi (n=134)	Kemoterapi alene (n=134)	Total (n=268)
Køn, n (%)			
Mand	64 (47,8)	70 (52,2)	134 (50,0)
Etnicitet, n (%)			
Hispanic el. latino	17 (12,7)	15 (11,2)	32 (11,9)
Ikke hispanic el. latino	112 (83,6)	111 (82,8)	223 (83,2)
Ikke rapporteret	2 (1,5)	3 (2,2)	5 (1,9)
Ukendt	3 (2,2)	5 (3,7)	8 (3,0)
Race, n (%)			
Amerikansk indianer el. indfødt fra Alaska	2 (1,5)	1 (0,7)	3 (1,1)
Asiat	3 (2,2)	2 (1,5)	5 (1,9)
Sort el. afrikansk amerikaner	12 (9,0)	5 (3,7)	17 (6,3)
Hispanic el. latino	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,4)
Indfødt hawaiiansk el. andet	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hvid	103 (76,9)	110 (82,1)	213 (79,5)
Ikke rapporteret	7 (5,2)	6 (4,5)	13 (4,9)
Ukendt	6 (4,5)	10 (7,5)	16 (6,0)
Alder ved inklusion (år)			
Median (min, max)	49,8 (30, 69)	50,2 (30, 70)	50,0 (30, 70)
Aldersgrupper, n (%)			
< 55 år	81 (60,4)	76 (56,7)	157 (58,6)
Bopælsland, n (%)			
Canada	7 (5,2)	7 (5,2)	14 (5,2)
Israel	2 (1,5)	7 (5,2)	9 (3,4)
USA	125 (93,3)	120 (89,6)	245 (91,4)
ECOG-performance status, n (%)			
0	50 (37,3)	49 (36,6)	99 (36,9)
1	78 (58,2)	81 (60,4)	159 (59,3)
2	6 (4,5)	4 (3,0)	10 (3,7)
MRD-status, n (%)			
Positiv	22 (16,4)	22 (16,4)	44 (16,4)
Tidligere kræftbehandling med terapeutisk formål			
Ja	6 (4,5)	7 (5,2)	13 (4,9)
Tidligere strålebehandling, n (%)			
Ja	4 (3,0)	4 (3,0)	8 (3,0)
Intention om allo-HSCT, n (%)			
Ja	45 (33,4)	42 (31,3)	87 (32,4)



Medicinerådets vurdering af population

Medicinerådet vurderer, at patienterne i hhv. interventions- og komparatorarmen er balanceret inden for de angivne baselinekarakteristika.

Medicinerådet vurderer, at studiepopulationen er sammenlignelig med patienterne i dansk klinisk praksis, som vil være kandidater til behandling med blinatumomab under konsolideringsbehandlingen i Danmark. Det understøttes bl.a. af, at inklusionskriterierne i E1910-studiet er sammenlignelige med inklusionskriterierne for behandlingsregimerne i dansk klinisk praksis.

Indikationen er godkendt til alle voksne, men studiepopulationen omfattede kun patienter i alderen 30-70 år. Medicinerådet vurderer, at det er forventeligt, at effekten af at tilføje blinatumomab til behandlingen af 18-30-årige patienter i Danmark vil være sammenlignelig med effekten hos patienter i alderen 30-70 år, og at det også vil være tilfældet for patienter over 70 år, som er egnede til behandling med konsolideringskemoterapi i dansk klinisk praksis. Derfor vurderes det, at forskellen mellem aldersgruppen i studiet og den godkendte indikation ikke medfører en fejlestimering af behandlingseffekten i forhold til dansk klinisk praksis.

2.2.2 Intervention

Interventionen er blinatumomab i kombination med konsolideringskemoterapi (den samme kemoterapi som anvendes som komparator i studiet). Blinatumomab blev administreret som kontinuerlig intravenøs infusion via en infusionspumpe i behandlingscyklusser af 28 dage. Patienterne modtog en fast dosis på 28 µg per dag. Patienterne blev indlagt de første tre dage af første cyklus og de første to dage af de efterfølgende tre cyklusser for at monitorere for toxicitet.

Patienterne i interventionsarmen modtog følgende behandlingscykler i konsolideringsfasen:

- 1. cyklus: blinatumomab (28 dage) efterfulgt af 14 dages pause
- 2. cyklus: blinatumomab (28 dage)
- 3. cyklus: konsolideringskemoterapi (28 dage)
- 4. cyklus: konsolideringskemoterapi (28 dage)
- 5. cyklus: konsolideringskemoterapi (42 dage)
- 6. cyklus: blinatumomab (28 dage)
- 7. cyklus: konsolideringskemoterapi (28 dage)
- 8. cyklus: blinatumomab (28 dage)

Patienter kunne modtage allo-HSCT efter at have gennemgået 2. cyklus blinatumomab i konsolideringsfasen. I alt modtog 26,12 % af patienterne i interventionsarmen allo-HSCT på et tidspunkt under konsolideringsfasen. Patienter, der overgik til behandling med allo-HSCT, stoppede behandling med blinatumomab, men blev ikke ekskluderet fra studiets opgørelser af effekt og sikkerhed.



Medicinrådets vurdering af intervention

Medicinrådet vurderer, at doseringen og administrationen af blinatumomab i studiet svarer til, hvad der er beskrevet i SmPC'et for blinatumomab og den forventede brug af blinatumomab i dansk klinisk praksis.

Hvis blinatumomab anbefales, skal behandling med blinatumomab tilføjes det eksisterende konsolideringskemoterapibehandlingsregime i dansk klinisk praksis (se afsnit 1.4 for en beskrivelse af de tre behandlingsprotokoller, der primært anvendes i dansk klinisk praksis).

Som udgangspunkt vurderer Medicinrådet, at de kemoterapier, der indgår i konsolideringskemoterapibehandlingsregimerne i dansk klinisk praksis, kan sammenlignes med studiets konsolideringskemoterapibehandlingsregime. Der anvendes overordnet samme typer af kemoterapi, men der er mindre forskelle i dosering og variationer i behandlingssekvenser. Medicinrådet antager, at disse forskelle ikke har væsentlig betydning for den samlede behandlingseffekt.

På denne baggrund vurderes det, at interventionen i studiet er sammenlignelig med den forventede brug og effekt af at tilføje blinatumomab til behandlingen i dansk klinisk praksis.

2.2.3 Komparator

Komparatoren er konsolideringskemoterapi, som består af et Berlin-Frankfurt-Münster (BFM)-lignende kemobehandlingsregime, som er tilpasset fra det kliniske forsøg E2993/UKALLXII (E2993/UKALLXII-regimet).

Konsolideringsbehandlingen i E2993/UKALLXII-regimet består af følgende kemoterapier: cytarabine, etoposide, methotrexate, pegaspargase, daunorubicin, vincristine, dexamethasone, cyclophosphamide, mercaptopurine og rituximab. De specifikke doser, administrationsformer og administrationsdage i hver cyklus er angivet i Tabel 44 i bilag. I Tabel 42, Tabel 43 og Tabel 45 i bilag er der også oversigter over doser, administrationsformer og administrationsdage i hver cyklus i induktions-, intensiverings- og vedligeholdelsesfasen.

Patienterne i komparatorarmen modtog følgende behandlingscykler:

- 1. cyklus: konsolideringskemoterapi (28 dage)
- 2. cyklus: konsolideringskemoterapi (28 dage)
- 3. cyklus: konsolideringskemoterapi (42 dage)
- 4. cyklus: konsolideringskemoterapi (28 dage)

Patienterne kunne modtage allo-HSCT på ethvert tidspunkt under konsolideringsfasen, hvilket var tilfældet for 29,1 % af patienterne i komparatorarmen. Patienter, der overgik til behandling med allo-HSCT, blev ikke ekskluderet fra studiets opgørelser af effekt og sikkerhed.



Medicinrådets vurdering af komparator

Som udgangspunkt vurderer Medicinrådet, at komparatoren i studiet (E2993/UKALLXII-regimet) er sammenlignelig med de konsolideringskemoterapibehandlingsregimer, der anvendes i dansk klinisk praksis for voksne patienter. Regimerne indeholder de samme typer kemoterapi, men der er mindre forskelle i dosering og variationer i behandlingssekvensen. Medicinrådet antager, at disse forskelle ikke har væsentlig betydning for den samlede behandlingseffekt.

2.2.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for effektmålene OS, RFS og sikkerhed. Resultater for OS og RFS er præsenteret for fem forskellige populationer i ansøgers ansøgning: MRD-patienter, MRD-agnostiske patienter, MRD-agnostiske randomiserede patienter, MRD+ patienter og MRD+ randomiserede patienter. Resultater for sikkerhed er præsenteret for populationen af patienter, der modtog mindst én dosis af de protokol-specifikke behandlinger i den MRD-agnostiske population inklusiv de MRD+ patienter, der blev tildelt interventionsarmen efter år 2018.

I analyserne blev patienter, der ikke var døde ved DCO, censureret ved DCO. Patienter, der var lost to follow-up, blev censureret på tidspunktet for den sidste kontakt.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at effektmålene OS, RFS og sikkerhed er tilstrækkelige til at vurdere effekt og sikkerhed. Medicinrådet har udelukkende inkluderet resultater for OS og RFS baseret på populationen af MRD-agnostiske randomiserede patienter i vurderingen.

I vurderingen af effektmålene er det ikke muligt at adskille effekten af behandling med blinatumomab og konsolideringskemoterapier fra effekten af behandling med allo-HSCT, da patienter, der modtager allo-HSCT under 1. og 2. linjebehandlingen, ikke ekskluderes fra studiet. Men Medicinrådet vurderer, at andelen af patienter, der vil overgå til behandling med allo-HSCT i dansk klinisk praksis, er sammenlignelig med andelen i studiet, og derfor vurderes det ikke at påvirke overførbareheden af studiets resultater.

2.3 Sammenligning af effekt

2.3.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Til sammenligning af effekt og sikkerhed anvendes E1910-studiet, som udgør en direkte sammenligning mellem interventionen (blinatumomab + kemoterapi) og komparator (kemoterapi alene). I effektanalyserne analyseres patienterne som tilhørende den arm, som de er blevet randomiseret til (ITT-analyser). I sikkerhedsanalyserne blev patienterne analyseret i overensstemmelse med den faktisk modtagne behandling. DCO for effektestimaterne er d. 23. juni 2023. Den mediane opfølgningstid var 4,5 år.



Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet anvender ansøgers analysemetode til at evaluere effekt og sikkerhed af blinatumomab i kombination med konsoliderende kemoterapi versus konsoliderende kemoterapi alene.

2.3.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 4. Oversigt over resultater fra E1910-studiet blandt MRD-agnostiske randomiserede patienter (DCO: 23. juni 2023)

Effektmål	Blinatumomab + kemoterapi (n=134)	Kemoterapi alene (n=134)	Resultat
RFS	Median: Ikke nået 5-års rate: 76,9 % (95 % CI: 68,6; 83,2)	Median: Ikke nået 5-års rate: 57,2 % (95 % CI: 47,9; 65,4)	Forskel: NA HR: 0,49 (95 % CI: 0,31; 0,76)
OS	Median: Ikke nået 5-års rate: 81,4 % (95 % CI: 73,5; 87,1)	Median: Ikke nået 5-års rate: 58,3 % (95 % CI: 48,8; 66,7)	Forskel: NA HR: 0,42 (95 % CI: 0,26; 0,68)

2.3.3 Relapsfri overlevelse (RFS)

Relapsfri overlevelse (RFS) er defineret som tiden fra randomisering til relaps eller død (alt efter hvad der indtraf først) i E1910-studiet. Patienterne blev fulgt op hver 3. måned (år 0-2), hver 6. måned (år 2-5) og årligt (år 6-10) med henblik på at identificere relaps.

Relaps blev i studiet defineret som en genoptræden af sygdommen efter opnået CR/CRI. Det kunne enten manifestere sig som blaster i perifert blod eller som mere end 5 % blaster i knoglemarven, når dette ikke kunne forklares af andre årsager såsom knoglemarvsregeneration.

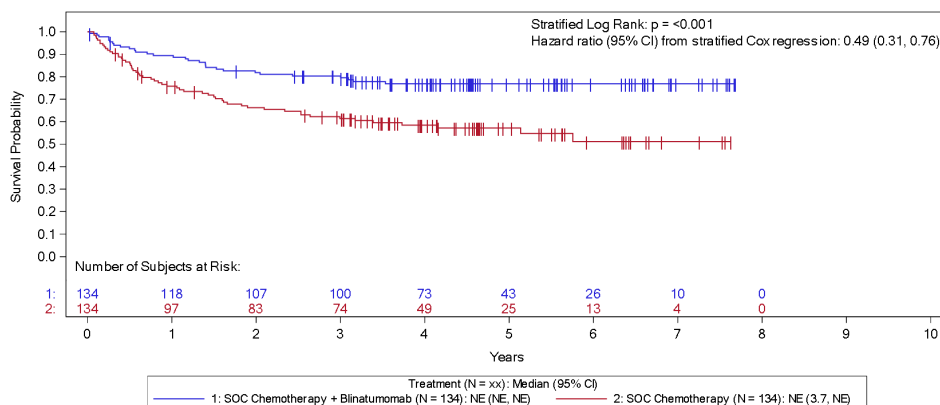
Blandt de MRD-agnostisk randomiserede patienter var HR for RFS 0,49 (95 % CI: 0,31; 0,76). På tidspunktet for analysen var den mediane RFS endnu ikke nået i nogen af behandlingsarmene.

Ved 5 år var KM-estimatet for RFS 76,9 % (95 % CI: 68,6; 83,2) i interventionsarmen og 57,2 % (95 % CI: 47,9; 65,4) i komparatorarmen. Yderligere resultater for KM-estimer for RFS findes i Tabel 5 og Figur 2.



Tabel 5. Kaplan-Meier estimer for RFS for populationen af MRD-agnostiske randomiserede patienter i Fase 3 i E1910-studiet

KM estimer % (95 % CI)	Blinatumomab + kemoterapi (n=134)	Kemoterapi alene (n=134)
0,5 år	92,5 % (86,4; 95,9)	86,5 % (79,5; 91,3)
1 år	89,4 % (82,8; 93,6)	75,8 % (67,5; 82,2)
2 år	81,8 % (74,1; 87,4)	66,2 % (57,4; 73,7)
3 år	80,3 % (72,5; 86,1)	61,4 % (52,4; 69,2)
4 år	76,9 % (68,6; 83,2)	58,5 % (49,3; 66,5)
5 år	76,9 % (68,6; 83,2)	57,2 % (47,9; 65,4)
6 år	76,9 % (68,6; 83,2)	51,1 % (39,3; 61,8)
7 år	76,9 % (68,6; 83,2)	51,1 % (39,3; 61,8)



Figur 2. Kaplan-Meier plot for RFS for populationen af MRD-agnostiske randomiserede patienter i Fase 3 i E1910-studiet

Medicinrådets vurdering af RFS

Data fra E1910-studiet viser, at voksne patienter med Ph- CD19+ BCP ALL har længere RFS ved tillæg af blinatumomab til konsolideringskemoterapibehandlingen sammenlignet med konsolideringskemoterapibehandling alene (HR for RFS 0,49 (95 % CI: 0,31; 0,76)).

Medicinrådet vurderer, at KM-kurvernes forløb i begge behandlingsarme indikerer, at patienter, der er relapsfri 4-5 år efter randomisering, opnår langvarig remission.



Medicinerådet bemærker, at den absolutte forskel mellem RFS- og OS-kurverne (se afsnit 2.3.4 for OS-kurver) er lille. Dette kan skyldes, at der gik lang tid mellem de planlagte systematiske undersøgelser efter år 2, hvorved patienter kan have haft uopdaget relaps i flere måneder inden det blev registreret. Det kan også skyldes, at patienterne kureres og derfor ikke får relaps.

Ekstrapolering af RFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende blinatumomab + kemoterapi er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede RFS-data, da opfølgningen i studiet er kortere end den tidshorisont, der anvendes i analysen.

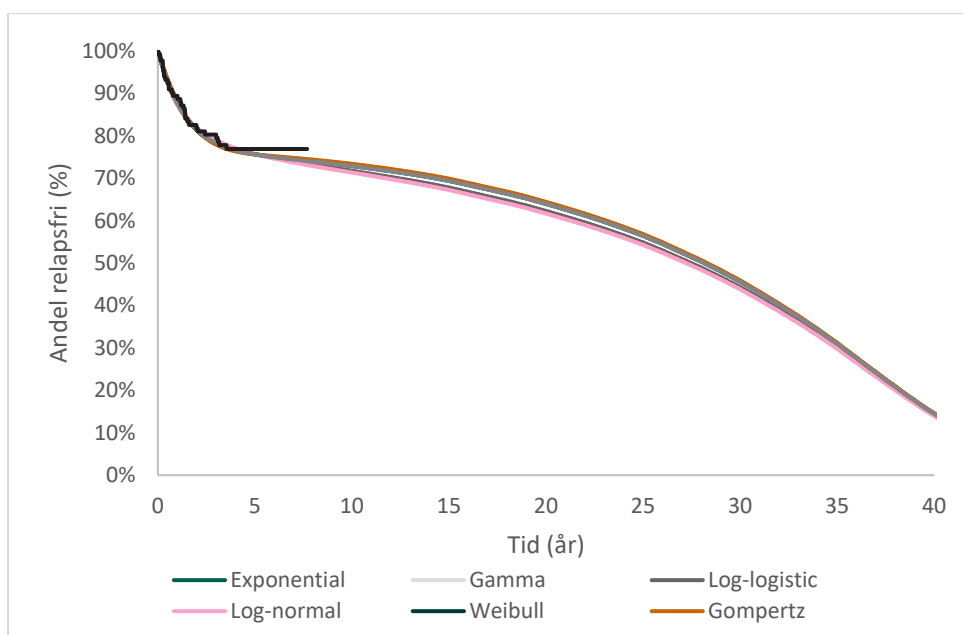
RFS modelleres med en mixture cure model, hvor den samlede RFS-kurve dannes ud fra et vægtet gennemsnit (mixture) af RFS for hhv. kurerede og ikke-kurerede patienter.

Kurerede patienter antages ikke at være under risiko for relaps eller ALL-relateret død, hvorfor RFS for kurerede patienter antages at følge baggrundsbefolkningens mortalitet ganget med en standard mortalitets ratio (SMR) på 1,09, dvs. 9 % højere mortalitet end baggrundsbefolkningen. Den estimerede 9 % højere dødelighed er baseret på et kohortestudie af Maurer et al., som undersøgte langtidsoverlevelse blandt amerikanske patienter med nydiagnosticeret DLBCL i perioden 2002-2009. Dette studie fandt en 9 % højere dødelighed relativt til den generelle befolkning hos de patienter, som havde event free survival (EFS) > 24 måneder [12].

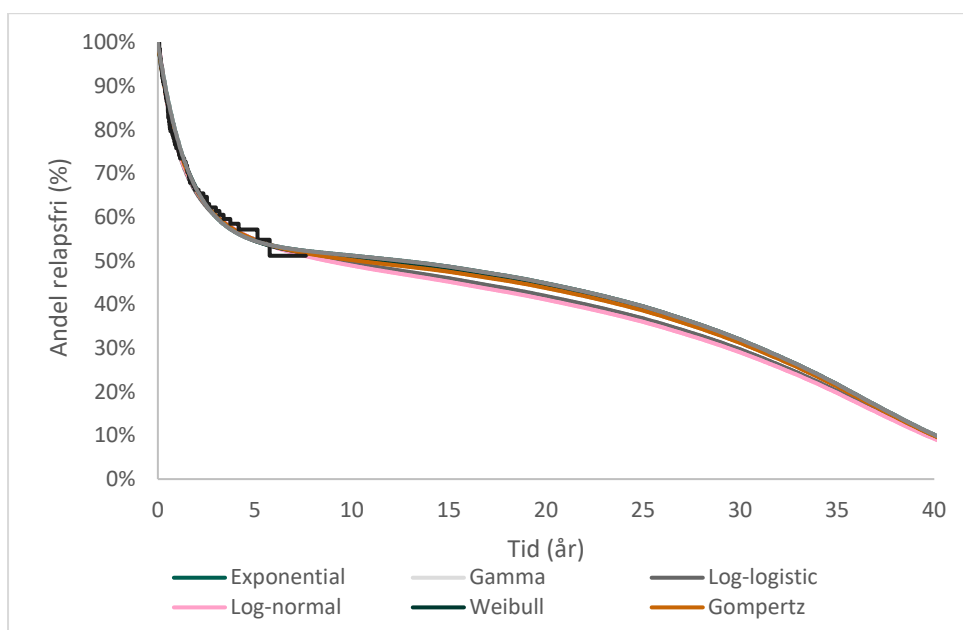
RFS for andelen af patienter, der ikke er kurerede, modelleres ved standard parametriske fordelinger. Andelen af kurerede patienter estimeres simultant med parametrene i de standard parametriske fordelinger i en samlet model baseret på RFS-data fra E1910-studiet samt mortalitetsdata for baggrundsbefolkningen.

Ansøger vurderer, at de forskellige parametriske fordelinger har næsten sammenlignelige fits, se Figur 3 og Figur 4, og anvender derfor den eksponentielle fordeling for begge arme. For dette modelvalg er den estimerede andel kurerede patienter henholdsvis 76 % patienterne i blinatumomab + kemoterapiarmen og 53 % i kemoterapiarmen.

For at imødekomme, at RFS- og OS-kurverne tilnærmelsesvis konvergere ved langtidsopfølgning, sandsynligvis grundet en lavere frekvens af opfølgning for RFS-effektmålet ved langtidsopfølgningen, har ansøger i den sundhedsøkonomiske model indført en begrænsning, der sikrer, at hazardraten for RFS altid er større end eller lig med hazardraten for OS i hver modelcyklus for den ikke-kurerede population.



Figur 3. Ekstrapolering af RFS-data for blinatumomab + kemoterapi ved brug af mixture cure model



Figur 4. Ekstrapolering af RFS-data for kemoterapi alene ved brug af mixture cure model

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for RFS

Medicinerådet vurderer, som ansøger, at valg af parametriske fordeling er af mindre betydning. Medicinerådet bemærker dog, at langt størstedelen af tilbagefald vil forekomme inden for de første to år, og derfor anvendes log-normalfordelingen for ikke-kurerede patienter i begge arme, da fordelingshazardfunktionen indebærer en høj risiko for relaps i starten af behandlingsforløbet, som efterfølgende flader ud.



Medicinrådet vurderer, at ansøgers kureringsantagelse, og heraf anvendelse af mixture cure modellen, understøttes af, at der for ikke-censurerede patienter ikke blev registreret relaps efter 4 år i blinatumomab + kemoterapiarmen, hvilket resulterer i et længevarende plateau på RFS-kurven for blinatumomab-armen. Ligeledes vurderes det, at det observerede (om end kortvarige) plateau på RFS-kurven for kemoterapiarmen er en indikation på et kurativt potentiale, der er genkendeligt i dansk klinisk praksis.

Medicinrådets ændringer i hovedanalysen resulterer i, at ca. 73 % af patienterne antages kureret i blinatumomab + kemoterapiarmen, imens ca. 48 % af patienterne, som kun modtager kemoterapi, antages kureret. Medicinrådet vurderer, at kureringsandelen i kemoterapiarmen er i overensstemmelse med, hvad der forventes i dansk klinisk praksis for en tilsvarende patientgruppe, forudsat at patienterne har mulighed for at modtage allo-HSCT før relaps.

Medicinrådet er opmærksom på, at RFS potentielt kan være overestimeret, som følge af, at der gik lang tid mellem de planlagte systematiske opfølgninger på relaps efter år 2, hvorved patienter kan have haft uopdaget relaps i flere måneder inden registreret relaps eller død. Medicinrådet vurderer, at ansøgers justering af RFS, som sikrer, at hazardraten for RFS altid er større end eller lig med hazardraten for OS i hver modelcyklus resulterer i et klinisk plausibelt modelforløb samtidig med en post-relaps overlevelse, der er i overensstemmelse med forventningerne i dansk klinisk praksis. Der er fortsat usikkerhed om, hvor stor forskellen mellem kurverne ville have været, hvis RFS-data var blevet indsamlet med større hyppighed efter 2 år i E1910-studiet.

2.3.4 Samlet overlevelse (OS)

Samlet overlevelse er defineret som tiden fra randomisering til død uanset årsag og var det primære effektmål i E1910-studiet.

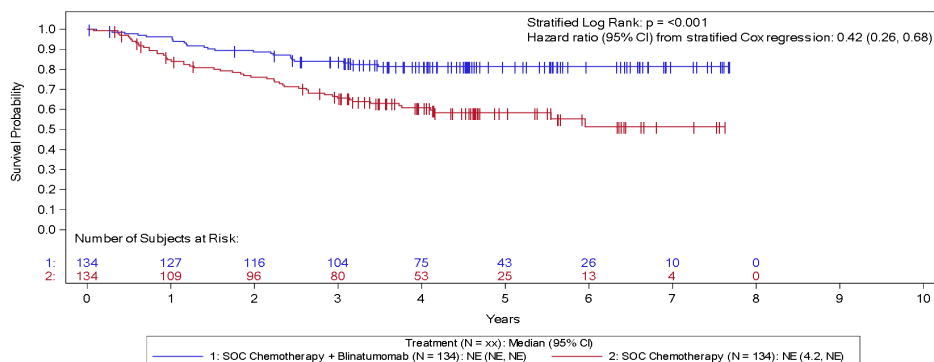
Blandt de MRD-agnostisk randomiserede patienter døde 24 patienter (17,9 %) i interventionsarmen og 53 patienter (39,6 %) i kemoterapiarmen. Den mediane opfølgningstid var 4,6 år i interventionsarmen og 4,5 år i kemoterapiarmen. Hazard ratio (HR) for OS var 0,42 (95 % CI: 0,26; 0,68). På tidspunktet for analysen var den mediane samlede overlevelse endnu ikke nået i nogen af behandlingsarmene.

Ved 5 år var Kaplan-Meier (KM)-estimatet for OS 81,4 % (95 % CI: 73,5; 87,1) i interventionsarmen og 58,3 % (95 % CI: 48,8; 66,7) i komparatorarmen. Yderligere resultater for KM-estimer for OS findes i Tabel 6 og Figur 5.



Tabel 6. Kaplan-Meier estimer for OS for populationen af MRD-agnostiske randomiserede patienter i Fase 3 i E1910-studiet

KM estimer % (95 % CI)	Blinatumomab + kemoterapi (n=134)	Kemoterapi alene (n=134)
0,5 år	97,7 % (93,1; 99,3)	96,2 % (91,2; 98,4)
1 år	96,2 % (91,2; 98,4)	84,7 % (77,3; 89,9)
2 år	88,6 % (81,9; 93,0)	76,1 % (67,7; 82,5)
3 år	84,0 % (76,5; 89,3)	65,7 % (56,7; 73,2)
4 år	81,4 % (73,5; 87,1)	60,9 % (51,6; 68,9)
5 år	81,4 % (73,5; 87,1)	58,3 % (48,8; 66,7)
6 år	81,4 % (73,5; 87,1)	51,3 % (38,6; 62,6)
7 år	81,4 % (73,5; 87,1)	51,3 % (38,6; 62,6)



Figur 5. Kaplan-Meier plot for OS for populationen af MRD-agnostiske randomiserede patienter i Fase 3 i E1910-studiet

Medicinerådets vurdering af OS

Data fra E1910-studiet viser, at voksne patienter med Ph- CD19+ BCP ALL har længere overlevelse ved tillæg af blinatumomab til konsolideringskemoterapibehandlingen sammenlignet med konsolideringskemoterapibehandling alene (HR for OS var 0,42 (95 % CI: 0,26; 0,68)).

I dansk klinisk praksis behandles patienter over 46 år med HYPER-CVAD-protokollen. Medicinerådet vurderer, at effekten af denne behandling er sammenlignelig med effekten af konsolideringskemoterapibehandlingen blandt samme aldersgruppe i studiet. Yngre patienter (18-45 år) i dansk klinisk praksis behandles med AllTogether1-protokollen. Der er endnu ikke publiceret overlevelseshdata baseret på denne protokol.



Tidligere blev patienter i denne aldersgruppe behandlet med NOPHO 2008-protokollen, som har vist en 5-års OS på 78 % for aldersgruppen 18-45 år [13]. Medicinrådet forventer, at AllTogether1-protokollen er mindst lige så effektiv som NOPHO 2008-protokollen, og eftersom 5-års OS for NOPHO 2008-protokollen er højere end 5-års OS i studiets komparatorarm (58,3 %), kan det indikere, at konsolideringskemoterapibehandlingen i studiet ikke er lige så effektiv som behandlingen i dansk klinisk praksis for yngre patienter. Hvis det er tilfældet, er der en risiko for, at den relative effekt af at tilføje blinatumomab til konsolideringsbehandlingen blandt yngre patienter overestimeres i studiet sammenlignet med, hvad vi vil se i dansk klinisk praksis. Eftersom yngre patienter antages at have bedre overlevelse end ældre patienter, kan forskellen dog også skyldes, at OS-estimatet for NOPHO 2008-protokollen er baseret på patienter mellem 18-45 år, hvorimod OS-estimatet i studiet er baseret på patienter fra 30-70 år. Ansøger har ikke mulighed for at indsende aldersopdelte OS-estimer for populationen i E1910-studiet.

En stor andel af populationen, i både interventions- og komparatorarmen, har modtaget allo-HSCT som en del af 1. linjebehandlingen, hvilket medfører usikkerhed om, hvorvidt effekten af behandlingerne kan tilskrives blinatumomab og konsolideringskemoterapibehandlingen alene, eller kombinationen med allo-HSCT. Derudover indeholder studiet ikke information om, hvor mange patienter der modtog 2. linje behandling efter relaps, eller hvilke behandlinger der blev anvendt. Kun for allo-HSCT (post-relaps allo-HSCT) foreligger der data fra studiet, hvilket yderligere medfører usikkerhed om, hvorvidt den observerede effekt kan tilskrives blinatumomab og konsolideringskemoterapibehandlingen alene. Men Medicinrådet vurderer, at andelen af patienter, der vil modtage behandling med allo-HSCT i dansk klinisk praksis, er sammenlignelig med andelen i studiet, og derfor vurderes behandling med allo-HSCT i studiet ikke at kunne påvirke overførbareheden af studiets resultater til dansk klinisk praksis.

Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende blinatumomab i kombination med kemoterapi er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede OS data, da opfølgningen i studiet er kortere end den tidshorisont, der anvendes i analysen.

I ansøgers hovedanalyse er denne ekstrapolering, ligeledes som for RFS, udført ved hjælp af en mixture cure-model, som bygger på antagelsen om, at patientpopulationen består af to subgrupper: én, der bliver "kureret", og dermed svarer til baggrundsbefolkningens mortalitet, og én, der ikke gør, som derfor er under risiko for at dø som følge af deres sygdom.

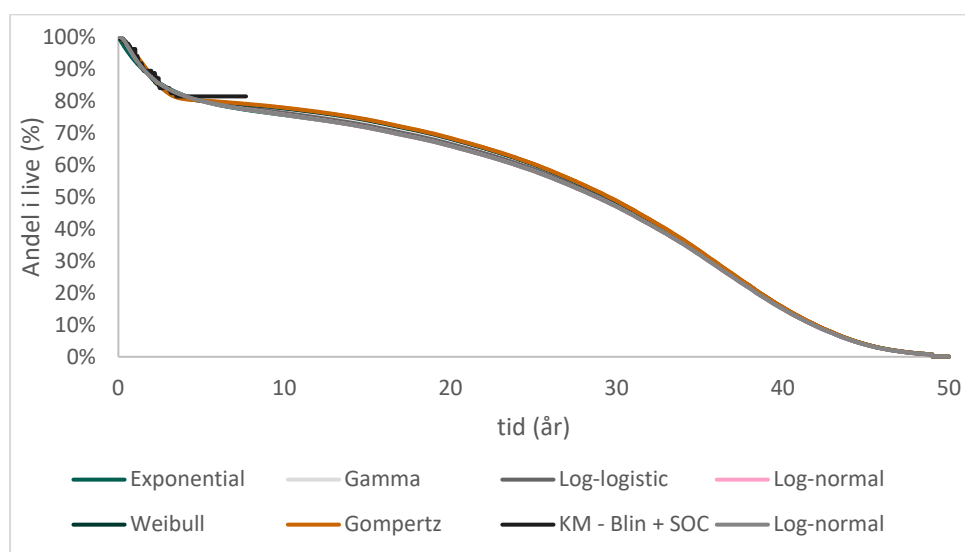
Mortaliteten for kurerede patienter antages, som for RFS, at være 9 % højere end baggrundsbefolkningens. Overlevelsen for de ikke-kurerede patienter antages at kunne modelleres ved standard parametriske fordelinger. Kuringsandel samt parametre for de parametriske fordelinger estimeres simultant baseret på OS-data fra E1910-studiet samt mortalitetsdata for baggrundsbefolkningen.



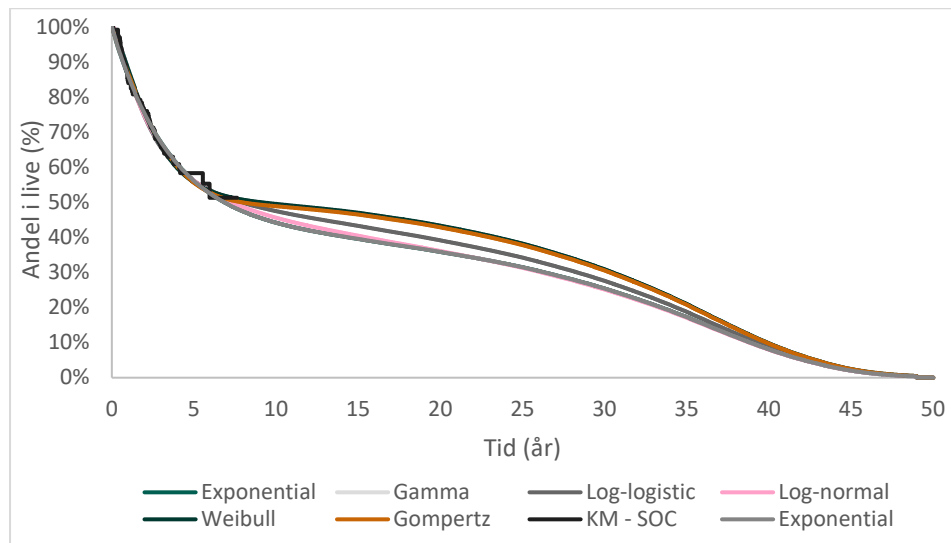
Overlevelsen i de ikke-kurerede subgrupper i de to behandlingsarme er estimeret ud fra parametriske ekstrapoleringer af OS-data fra E1910-studiet.

Ansøger har indsendt ekstrapoleret forløbsdata på baggrund af de syv parametriske fordelinger, og anvender en log-normal-fordeling for interventionsarmen og en eksponentiel-fordeling for komparator-armen i sin hovedanalyse, men vurderer, at de forskellige parametriske funktioner har næsten sammenlignelige fits, se Figur 6 og Figur 7. Ansøger estimerer, at cirka 78 % af patienterne i blinatumomab + kemoterapiarmen og 43 % i kemoterapiarmen bliver kureret.

Det ekstrapolerede OS-data justeres for baggrundsbefolkningens dødelighed for at sikre, at patienternes overlevelse ikke overstiger baggrundsbefolkningens overlevelse.



Figur 6. Ekstrapolering af OS-data for blinatumomab + kemoterapi ved brug af mixture cure model



Figur 7. Ekstrapolering af OS-data for kemoterapi alene ved brug af mixture cure model

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for OS

Medicinerådet vurderer, at størstedelen af dødsfaldene som følge af sygdommen vil indtræffe inden for de første to år. På baggrund heraf anvender Medicinerådet log-normalfordelingen som ekstrapolering for begge behandlingsarme i hovedanalysen, da fordelings hazardfunktion medfører en høj risiko i starten af behandlingsforløbet, som derefter flader ud.

Medicinerådets ændringer i hovedanalysen resulterer i, at der for OS er ca. 78 % af patienterne, der antages kureret i blinatumomab + kemoterapiarmen, imens ca. 40 % af patienterne, som kun modtager kemoterapi, antages kureret. Medicinerådet vurderer, at kureringsandelen i kemoterapiarmen er i overensstemmelse med, hvad der forventes i dansk klinisk praksis for en tilsvarende patientgruppe, forudsat at patienterne har mulighed for at modtage allo-HSCT før relaps. Som for RFS er der på KM-kurverne for OS observeret et plateau, som Medicinerådet vurderer, kan understøtte ansøgers antagelse om, at behandlingerne har kurativt potentiale.

Medicinerådet vurderer, at overførbareheden af overdødeligheden ($SMR=1,09$) fra Maurer et. al. [14] til danske ALL patienter underestimerer overdødeligheden, da studiet omfatter nydiagnosticerede DLBCL-patienter, som forventes at have en bedre prognose end patienterne i denne indikation. I tidligere lægemiddelvurderinger for ALL-patienter har der været anvendt højere SMR-værdier (3,0-4,0), men Medicinerådet vurderer, at disse estimer vil overestimere overdødeligheden i denne vurdering, da estimerne er baseret på Martin et al. [15], hvor patientpopulationen har en dårligere prognose, idet studiet omhandler patienter, der har modtaget stamcelletransplantation efter relaps eller refraktær sygdom, hvilket vurderes at have betydelig negativ påvirkning på patienternes forventede overlevelse.

Medicinerådet opjusterer SMR til 1,25 i Medicinerådets hovedanalyse. Denne justering vurderes at give et mere realistisk estimat for den danske kontekst.



Medicinrådet gennemfører dog følsomhedsanalyser med højere SMR-værdier (2,0 og 3,0) for at belyse, hvor følsomt resultatet er overfor højere værdier. Medicinrådet er opmærksom på, at ændringen i SMR-estimatet udelukkende ændrer antagelsen i den sundhedsøkonomiske model, og at effekten på de estimerede parametre i mixture cure modellen ikke vil være belyst af denne ændring.

2.4 Sammenligning af sikkerhed

Ansøger præsenterer sikkerhedsdata for alle patienter i E1910-studiet, der modtog mindst én dosis af de protokol-specifikke behandlinger i den MRD-agnostiske population inklusiv de MRD+ patienter, der blev tildelt interventionsarmen efter år 2018. I alt bestod denne population af 275 patienter (147 patienter i interventionsarmen og 128 patienter i komparatorarmen).

Sikkerhedsdata er indsamlet i perioden fra patienten modtog første dosis af konsolideringsbehandlingen og indtil 30 dage efter endt konsolideringsbehandling. Sikkerhedshændelser, som er opstået som følge af allo-HSCT-behandlinger under konsolideringsbehandlingen, er også inkluderet.

I Tabel 7 og Tabel 8 præsenteres en oversigt over sikkerhedshændelser og alvorlige uønskede hændelser, der forekommer blandt $\geq 5\%$ i E1910-studiet.

Tabel 7. Oversigt over sikkerhedshændelser i konsolideringsfasen (Fase 3) og 30 dage efter endt konsolideringsbehandling i E1910-studiet, DCO: 23. juni 2023

	Blinatumomab + kemoterapi (n=147)	Kemoterapi alene (n=128)	Forskel, % (95 % CI)
Antal og andel af patienter med ≥ 1 uønskede hændelser, n (%)	145 (98,6)	125 (97,7)	0,98 % (-0,0224; 0,0420)
Antal og andel af patienter med ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser*, n (%)	82 (55,8)	36 (28,1)	29,7% (18,8;40,6)
Antal og andel af patienter med ≥ 1 CTCAE-grad ≥ 3 hændelser, n (%)	141 (95,9)	125 (97,7)	5,3% (- 0,5;11,2)
Antal uønskede hændelser, som blev vurderet at være relateret til studiebehandlingen, n (%)	NR	NR	NR
Antal og andel af patienter med ≥ 1 uønskede hændelser, som blev vurderet at være relateret til studiebehandlingen, n (%)	NR	NR	NR



	Blinatumomab + kemoterapi (n =147)	Kemoterapi alene (n=128)	Forskel, % (95 % CI)
Antal og andel af patienter med dosisreduktion, n (%)**	Blinatumomab: 		NR
	Kemo cyklus 1: 	Kemo cyklus 1: 	
	Kemo cyklus 2: 	Kemo cyklus 2: 	
	Kemo cyklus 3: 	Kemo cyklus 3: 	
	Kemo cyklus 4: 	Kemo cyklus 4: 	
Antal og andel af patienter, der ophører med behandlingen uanset årsag, n (%)*	53 (34,9)	58 (43,3)	-6,0% (- 17,3;5,3)
Antal og andel af patienter, som ophører med	14 (9,2)	19 (6,6)	-4,2% (- 11,7;3,2)



	Blinatumomab + kemoterapi (n =147)	Kemoterapi alene (n=128)	Forskel, % (95 % CI)
--	--	-----------------------------	-------------------------

behandlingen på grund af
uønskede hændelser, n (%)

NR: Ikke registreret. *Ansøger definerer en alvorlig uønsket hændelse som en hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse (der henvises til ICH's komplette definition). I E1910-studiet rapporteres alvorlige uønskede hændelser (SAEs) som behandlingsrelaterede uønskede hændelser (TEAEs), der kræver hurtig indrapportering (defineret som SAEs, der skal indrapporteres via Cancer Therapy Evaluation Program Adverse Event Reporting System – CTEP AERS). **Ansøger oplyser, at det ikke er muligt at oplyse det samlede antal og andel af patienter, der har fået dosisreduktioner, men kun patienter, der har fået reduceret dosis, fordelt på hvert lægemiddel i hver behandlingscyklus. *** Antallet stammer fra populationen af MRD-agnostiske patienter (n=286) og inkluderer ikke patienter, der overgår til allo-HSCT.

Tabel 8. Alvorlige uønskede hændelser*, der forekommer blandt $\geq 5\%$ af patienterne i én af armene i konsolideringsfasen (Fase 3) og 30 dage efter endt konsolideringsbehandling i E1910-studiet, DCO: 23. juni 2023

Adverse events	Blinatumomab + kemoterapi (n =147)	Kemoterapi alene (n=128)
	Antal og andel patienter med uønskede hændelser	Antal og andel patienter med uønskede hændelser
Afasi, n (%)	8 (5,4)	0 (0,0)
Øget alaninaminotransferase, n (%)	9 (6,1)	0 (0,0)
Infektion relateret til medicinsk udstyr, n (%)	12 (8,2)	5 (3,9)
Febril neutropeni, n (%)	18 (12,2)	15 (11,7)
Kvalme, n (%)	6 (4,1)	0 (0,0)
Nedsat neutrofil-tal, n (%)	12 (8,2)	2 (1,6)
Feber, n (%)	14 (9,5)	1 (0,8)
Sepsis, n (%)	13 (8,8)	9 (7,0)

NR: Ikke registreret. *Ansøger definerer en alvorlig uønsket hændelse som en hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse (der henvises til ICH's komplette definition). I E1910-studiet rapporteres alvorlige uønskede hændelser (SAEs) som behandlingsrelaterede uønskede hændelser, der kræver hurtig indrapportering (defineret som SAEs, der skal indrapporteres via Cancer Therapy Evaluation Program Adverse Event Reporting System – CTEP AERS).



Blandt de 147 patienter, som modtog behandling med blinatumomab, blev blinatumomab dosisreduceret blandt 25,9 % i første cyklus. Dosisjusteringer afhang af type og grad af uønskede hændelser, og patienter kunne sættes op i dosis igen, hvis uønskede hændelser aftog, medmindre reduktionen skyldtes neurotoksicitet. Ved CSR blev dosis f.eks. reduceret til 9 µg/dag, men kunne øges til 28 µg/dag, hvis CSR forblev grad 1 efter en uge. Ved neurotoksicitet forblev patienterne på 9 µg/dag og blev ikke sat op igen. Dosisreduktion i flere cyklusser forekom sjældent, bortset fra ved neurotoksicitet.

Blandt de 111 patienter, der ophørte behandling uanset årsag, var de hyppigste årsager til ophør relaps (10,5 %) og uønskede hændelser eller komplikationer (6,6 %).

Dødsfald som følge af uønskede hændelser blev rapporteret for 3 deltagere (2,0 %) i blinatumomab + kemoterapiarmen og 2 deltagere (1,6 %) i kemoterapiarmen. I blinatumomab + kemoterapiarmen var 2 dødsfald som følge af sepsis og 1 tilfælde som følge af intrakraniell blødning. I kemoterapiarmen var 1 tilfælde som følge af sepsis, og 1 tilfælde var som følge af hjertestop.

Alvorlige og ikke-alvorlige tilfælde af CRS blev rapporteret blandt 15,6 % af patienterne i blinatumomab + kemoterapiarmen. Jf. SmPC'et for blinatumomab skal patienter monitoreres for ICANS under behandling [6].

E1910-studiet har ikke indsamlet data specifikt for ICANS, men der er monitoreret for neurologiske hændelser, og alvorlige uønskede hændelser som afasi, som forekom blandt 5,4 % af patienterne i interventionsarmen, kan være relateret til ICANS.

Neurologiske hændelser blev rapporteret blandt 61,2 % i blinatumomab + kemoterapiarmen, hvoraf de hyppigst rapporterede hændelser var hovedpine (41,5 %) og tremor (20,4 %). I kemoterapiarmen blev neurologiske hændelser rapporteret blandt 38,3 % af patienterne. Den hyppigst rapporterede neurologiske hændelse var hovedpine (32,8 %).

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at behandling med blinatumomab og kemoterapi medfører en mere belastende bivirkningsprofil end behandling med kemoterapi alene, hvilket er forventeligt, da blinatumomab gives som tillæg til kemoterapibehandlingen og medfører risiko for neurologiske hændelser og cytokinfrigivelsessyndrom (CRS). Disse bivirkninger vurderes dog at kunne behandles og være reversible i klinisk praksis.

Medicinrådet bemærker, at sikkerhedsdata er opgjort for populationen af MRD-agnostiske patienter inklusiv de MRD+ patienter, der blev tildelt interventionsarmen efter år 2018, hvilket afviger fra den studiepopulation, som ansøgningen er baseret på. Der foreligger desuden ingen sikkerhedsdata efter 30 dage efter behandlingsophør, hvilket medfører usikkerhed om forekomsten og omfanget af potentielle langvarige uønskede hændelser og senfølger.

Dosisreduktion forekom hyppigere blandt patienter, der blev behandlet med blinatumomab sammenlignet med kemoterapi alene.



Dosisreduktion af blinatumomab var særligt udbredt i første cyklus, hvilket kan afspejle en højere risiko for tidlige behandlingsrelaterede uønskede hændelser, men også en mulighed for at stabilisere behandlingen senere.

Medicinrådet vurderer, at der vil forekomme mindre dosisreduktion af blinatumomab i dansk klinisk praksis, og at den observerede dosisreduktion af kemoterapi er sammenlignelig med dansk klinisk praksis.

Udover en mere belastende bivirkningsprofil, forlænger behandling med blinatumomab konsolideringsbehandlingsfasen med fire måneder, hvor patienterne skal gå med en pumpe, som er forbundet med øget infektionsrisiko.

Medicinrådet bemærker, at hypogammaglobulinæmi som følge af B-celle-aplasi er en kendt uønsket hændelse ved behandling med blinatumomab. Ifølge SmPC'et oplever 13,4 % af de patienter, der behandles med blinatumomab, et fald i immunglobulinniveau (IgG-niveau) under behandlingen [6]. Studier har desuden vist, at patienter ofte har lave IgG-niveauer forud for behandlingen, sandsynligvis som følge af den underliggende hæmatologiske sygdom og tidligere kemoterapi, som ligeledes kan påvirke IgG-niveauet [16,17]. Under behandling med blinatumomab ses et yderligere fald i IgG-niveauet blandt op mod 100 % af patienterne i studierne [16,17], og tilstanden kan vare op til et år efter afsluttet behandling [18]. Immunglobulinsubstitution kan overvejes ved hypogammaglobulinæmi, og det er derfor forventeligt, at der vil være et øget forbrug af immunglobuliner i dansk klinisk praksis, hvis blinatumomab anbefales som standardbehandling.

2.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Samlet set vurderes det, at konsolideringskemoterapibehandlingsregimet i E1910-studiet ikke er identisk med behandlingen i dansk klinisk praksis, og at forskellene skaber usikkerhed om overførbareheden af effektresultaterne blandt yngre patienter mellem 18-45 år. Dette medfører en risiko for, at den relative effekt af at tilføje blinatumomab til konsolideringsbehandlingen blandt yngre patienter overestimeres i studiet sammenlignet med, hvad vi vil se i dansk klinisk praksis.

Antallet af relaps er muligvis underestimeret i studiet som følge af, at der gik lang tid mellem de planlagte systematiske undersøgelser efter år 2, hvorved patienter kan have haft uopdaget relaps i flere måneder inden det blev registreret. Dette kan føre til en overestimering af RFS effektmålet i studiet. RFS vurderes derfor kun at bidrage begrænset med ekstra information, og OS tillægges størst vægt i den samlede effektvurdering.



3. Helbredsrelateret livskvalitet

3.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Der er ikke indsamlet HRQoL-data i E1910-studiet. Derfor har ansøger afrapporteret HRQoL-data fra BLAST-studiet (se afsnit 3.1.2) og TOWER-studiet (se afsnit 3.1.3).

BLAST-studiet anvendes til beregning af nytteværdier (HSUV) for patienter, der ikke har fået relaps (Relapsfri/RF-stadiet i den sundhedsøkonomiske model), og TOWER-studiet anvendes til beregning af nytteværdier for patienter, der har fået relaps (Post relaps/PR-stadiet) se afsnit 3.2. I Tabel 9 ses en oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af HRQoL og HSUV.

Tabel 9. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af HRQoL og HSUV

Instrument	Median opfølgningstid og data-cut	Anvendelse	Kilde	Henvisning til beskrivelse
EQ-5D-3L	Ikke oplyst	Effekt og nytteværdier for RF-stadiet og disutility-værdier for død inden for 6 måneder.	BLAST-studiet (NCT01207388) [19] og upublicerede data fra den kliniske studie rapport af BLAST-studiet (CSR, Amgen data on file)	Afsnit 3.1.2
EORTC QLQ-C30	Ikke oplyst	Effekt og nytteværdier for PR-stadiet. Nytteværdier fra EORTC QLQ-C30 blev mappet til EQ-5D-3L med algoritmen i Longworth et al. [20].	TOWER-studiet (NCT02013167) [21] og upublicerede data fra den kliniske studie rapport af TOWER-studiet (CSR, Amgen data on file)	Afsnit 3.1.3

3.1.1 Eksterne kilder

Da E1910-studiet ikke inkluderer data for HRQoL, har ansøger udført en systematisk litteratursøgning (SLR). Denne SLR identificerede dog ingen afsluttede kliniske studier, der evaluerer HRQoL blandt voksne patienter med nydiagnosticeret Ph-CD19+ BCP-ALL, hvor blinatumomab anvendes i førstelinjebehandlingen.



I stedet anvender ansøger HRQoL-data fra BLAST- og TOWER-studierne, herunder sekundære analyser baseret på upublicerede data fra de kliniske studierapporter, til at evaluere HRQoL og HSUV.

3.1.2 EQ-5D-3L

3.1.2.1 BLAST-studiet

BLAST-studiet er et open-label, globalt, multicenter, single-arm fase 2-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af blinatumomab hos voksne patienter (≥ 18 år) med BCP-ALL i første eller senere CR med vedvarende eller recidiverende MRD-positivitet ($>10^{-3}$) efter minimum tre kemoterapiblokke.

Patienterne modtog blinatumomab som kontinuerlig intravenøs infusion ($15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dag}$) i op til fire behandlingscyklusser, som hver bestod af fire ugers infusion efterfulgt af to ugers behandlingspause. I alt blev [REDACTED] patienter inkluderet, med en medianalder på 45 år (interval: 18-76 år), hvoraf 13 % var ≥ 65 år.

HRQoL blev vurderet under og efter behandling ved hjælp af EORTC QLQ-C30 og EQ-5D-3L, hvor sidstnævnte danner grundlag for den aktuelle vurdering. Da E1910-studiet udelukkende inkluderer patienter i første CR, er det kun præ-relapsdata fra BLAST-studiet, der anvendes i vurderingen for at afspejle HRQoL før tilbagefald.

3.1.2.2 Instrument og studiedesign

EQ-5D-3L er et generisk valideret spørgeskema, som bruges til at evaluere patienters selvrapporterede helbred inden for domænerne bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter samt smerte/ubehag og angst/depression. Disse data anvendes til at estimere patienternes helbredsrelaterede livskvalitet og danner grundlag for beregningen af nytteværdier.

Der er væsentlige forskelle mellem BLAST- og E1910-studiet, disse fremgår af Tabel 10.

Tabel 10. Væsentligste forskelle mellem BLAST- og E1910-studiet

Parameter	BLAST-studiet	E1910-studiet
Studiedesign	Single-arm og open-label studie uden kontrolgruppe	RCT-studie
Intervention	Patienterne modtager behandling med blinatumomab	Patienterne modtager behandling med både blinatumomab og kemoterapi (E2993/UKALLXII-regimet)
HRQoL-data efter allo-HSCT	Patienter, der havde modtaget allo-HSCT, indgår ikke i populationen	Patienter, der modtager allo-HSCT, indgår i populationen. I interventionsarmen har 26 % af patienterne modtaget allo-HSCT inden de får relaps.



Parameter	BLAST-studiet	E1910-studiet
Forekomst af grad 3-4 uønskede hændelser	60 % af patienterne oplever grad 3-4 uønskede hændelser	96 % af patienterne oplever grad 3-4 uønskede hændelser

3.1.2.3 Dataindsamling

HRQoL-data blev indsamlet ved baseline, ved afslutningen af hver behandlingscyklus (dag 29), ved 30 dage efter endt behandling samt ved opfølgingsbesøg 1-8, som fandt sted op til 24 måneder efter behandlingsstart. Analysen omfattede ■■■ patienter fra FAS-populationen med tilgængelige data på relevante tidspunkter. For at matche E1910-populationen blev kun HRQoL-data fra præ-relaps patienter anvendt (n=■■■). Patienter, der havde komplette scores på alle fem EQ-5D-3L dimensioner ved mindst ét måletidspunkt, blev inkluderet i analysen.

I Tabel 11 præsenteres, hvordan besvarelsesandelene udvikler sig over tid. Antallet af patienter og besvarelsesandelene falder betydeligt gennem behandlings- og opfølgingsperioden. Efter anden cyklus har halvdelen af patienterne besvaret spørgeskemaet, og under opfølgingsbesøgene falder andelene til mellem 14,7 % - 1,3 %.

Tabel 11. Overblik over besvarelser i BLAST-studiet

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
Baseline	■■■	■■■	■■■	■■■
Cyklus 1 (dag 29)	■■■	■■■	■■■	■■■
Cyklus 2 (dag 29)	■■■	■■■	■■■	■■■
Cyklus 3 (dag 29)	■■■	■■■	■■■	■■■
Cyklus 4 (dag 29)	■■■	■■■	■■■	■■■
Afslutning af behandling****	■■■	■■■	■■■	■■■
Opfølgingsbesøg 1	■■■	■■■	■■■	■■■
Opfølgingsbesøg 2	■■■	■■■	■■■	■■■



Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
Opfølgningsbesøg 3				
Opfølgningsbesøg 4				
Opfølgningsbesøg 5				
Opfølgningsbesøg 6				
Opfølgningsbesøg 7				
Opfølgningsbesøg 8				

*Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censureret før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet. Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med.

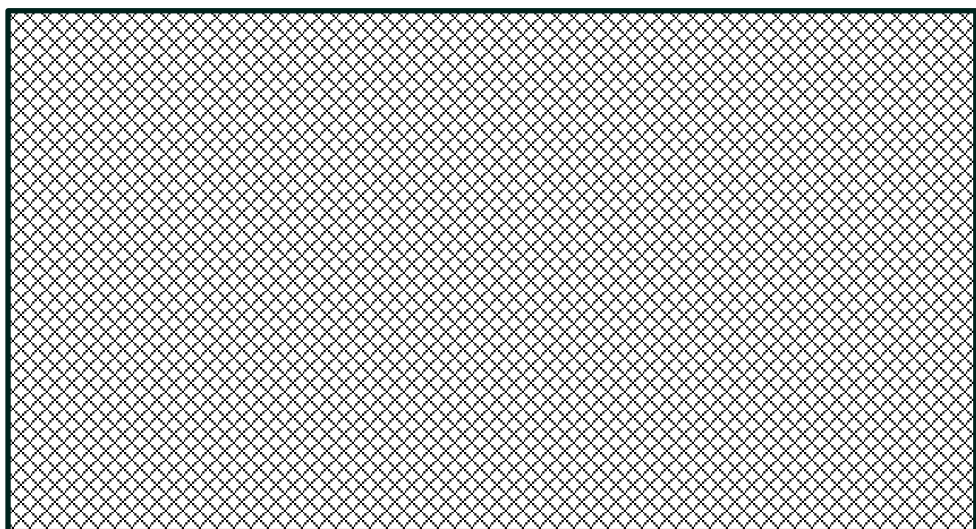
**Andel besvarelser ud af patienter "at risk" på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter "at risk" på tidspunkt t.

***Andel besvarelser siden randomisering = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ved randomisering.

****30 dage efter endt behandling

3.1.2.4 Resultater

Figur 8 viser ændringer i gennemsnitlige HRQoL-indexscorer fra baseline og frem til opfølgningsbesøg 8.



Figur 8. Gennemsnitlig ændring fra baseline i HRQoL-indexscorer (EQ-5D-3L DK vægte) over tid



3.1.3 EORTC QLQ-C30

3.1.3.1 TOWER-studiet

TOWER-studiet er et open-label, randomiseret, kontrolleret fase 3-studie, der sammenligner blinatumomab med kemoterapi hos voksne patienter (≥ 18 år) med relapset eller refraktær (R/R) Ph- BCP-ALL.

I alt blev 405 patienter randomiseret til enten blinatumomab (271 patienter) eller kemoterapi (134 patienter), hvoraf 376 patienter modtog mindst én dosis blinatumomab eller kemoterapi.

I interventionsarmen blev blinatumomab administreret som kontinuerlig intravenøs infusion i fire uger efterfulgt af to ugers behandlingspause. Behandlingen bestod af op til ni behandlingscykler med blinatumomab (op til to induktionscyklusser, tre konsolideringscyklusser og fire vedligeholdelsescyklusser). I alle cykler blev blinatumomab givet med en startdosis på 9 $\mu\text{g}/\text{dag}$ i den første uge, efterfulgt af 28 $\mu\text{g}/\text{dag}$ i de resterende tre uger.

I komparatorarmen modtog patienterne SoC kemoterapibehandling med enten FLAG, HiDAC, HDMTX eller clofarabine monoterapi.

HRQoL blev vurderet med EORTC QLQ-C30.

3.1.3.2 Instrument og studiedesign

EORTC-QLQ-C30 er et generisk valideret spørgeskema, der bruges til at vurdere livskvalitet for kræftpatienter. Spørgeskemaet er selvrapporteret og fokuserer på patientens fysiske, emotionelle og sociale funktion samt symptomer. EORTC-QLQ-C30 instrumentet består af 30 spørgsmål, som er fordelt indenfor 15 delskalaer: én skala for global helbredstilstand/livskvalitet (GHS/QoL), 5 funktionelle skalaer (fysisk, rolle, emotionel, kognitiv og social funktion), 3 symptomskalaer (træthed, kvalme og opkastning, smerte) samt 6 enkeltitems (dyspnø, søvnproblemer, appetitløshed, forstoppelse, diarré og økonomiske vanskeligheder). Svarene fra hver skala transformeres til en score fra 0-100. For GHS/QoL og funktionsskalaer gælder, at højere scorer indikerer bedre livskvalitet og funktionsevne, mens det for symptomskalaer og enkeltitems indikerer mere udtalte symptomer. En klinisk relevant forskel i ændring fra baseline blev defineret som en ændring på ≥ 10 point.

Der er væsentlige forskelle mellem TOWER- og E1910-studiet, disse fremgår af Tabel 10.

Tabel 12. Væsentligste forskelle mellem TOWER- og E1910-studiet

Parameter	TOWER-studiet	E1910-studiet
Population	Voksne patienter (≥ 18 år) med R/R Ph- BCP-ALL	Patienter mellem 30-70 år med nydiagnosticeret Ph- BCP-ALL, som har opnået CR eller CRi efter induktionskemoterapi.



Parameter	TOWER-studiet	E1910-studiet
Intervention	Patienterne modtager behandling med blinatumomab	Patienterne modtager behandling med både blinatumomab og kemoterapi (E2993/UKALLXII-regimet)
Dosering af blinatumomab	9 µg/dag (uge 1), derefter 28 µg/dag	28 µg/dag i alle cykler
Alder	Yngre patienter Median: 37 år	Ældre patienter Median: 50 år (Interval: 30-70 år)
Behandlingscykler med blinatumomab	Op til 9 cykler (2 induktionscykler, 3 konsolideringscykler og 4 vedligeholdelsescykler)	Op til 4 cykler
Komparator	FLAG, HiDAC, HDMTX eller clofarabine monoterapi	E2993/UKALLXII-regimet

3.1.3.3 Dataindsamling

HRQoL-data i TOWER-studiet blev indsamlet ved baseline (dag 1 før protokolspecifik behandling), dag 8 (kun i cyklus 1), dag 15 og dag 29 ± 8 dage i hver behandlingscyklus.

405 patienter blev randomiseret til enten at modtage behandling med blinatumomab (n=271) eller SoC kemoterapi (n=134).

Blandt disse patienter havde 247 i blinatumomab- og 95 i kemoterapiarmen modtaget mindst én dosis af studielægemidlet og besvaret spørgeskemaet ved baseline samt ved mindst én efterfølgende måling. Disse patienter blev inkluderet i opgørelserne af HRQoL.

Median opfølgningstid og tidspunkt for data-cut er ikke oplyst.

I Tabel 13 præsenteres, hvordan besvarelsesandelene udvikler sig over tid. Antallet af patienter og besvarelsesandele falder betydeligt i begge arme i løbet af cyklus 1. I afrapporteringen af resultater, inkluderer ansøger besvarelser, hvor op til 50 % af spørgsmålene ikke var besvaret og antager i beregningerne, at de manglende svar var missing-completely-at-random (MCAR).



Tabel 13. Overblik over besvarelser i blinatumomab- og kemoterapiarmen i TOWER-studiet

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
Blinatumomabarmen				
Baseline	271	219	80,8	80,8
Cyklus 1, dag 8	244	207	84,8	76,4
Cyklus 1, dag 15	233	203	87,1	74,9
Cyklus 1, dag 29	209	150	71,8	55,4
Kemoterapiarmen				
Baseline	134	81	60,4	60,4
Cyklus 1, dag 8	95	72	75,8	53,7
Cyklus 1, dag 15	94	68	72,3	50,7
Cyklus 1, dag 29	86	52	60,5	38,8

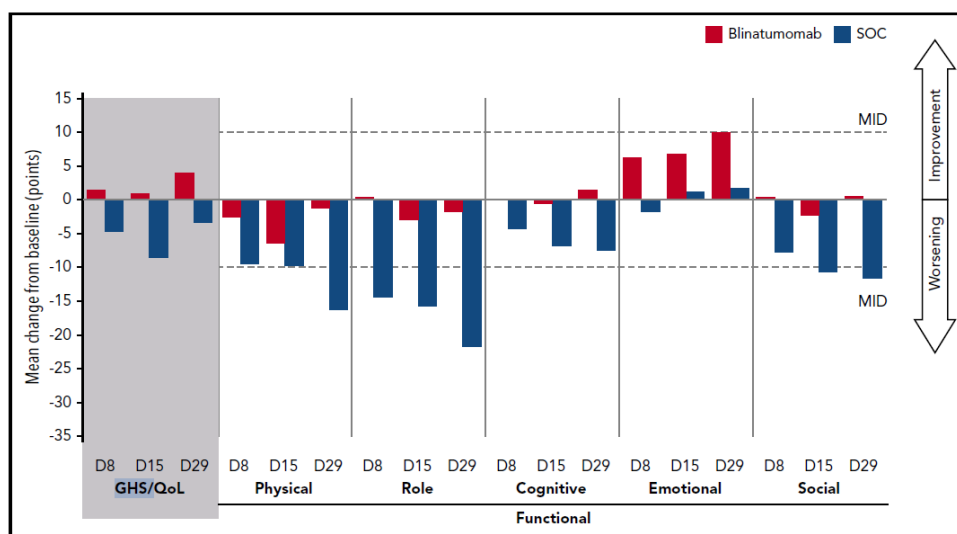
*Antal patienter "at risk": Inkluderer patienter, der var registreret med en eller anden form for data eller måling ved tidspunkt t.

**Andel besvarelser ud af patienter "at risk" på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter "at risk" på tidspunkt t.

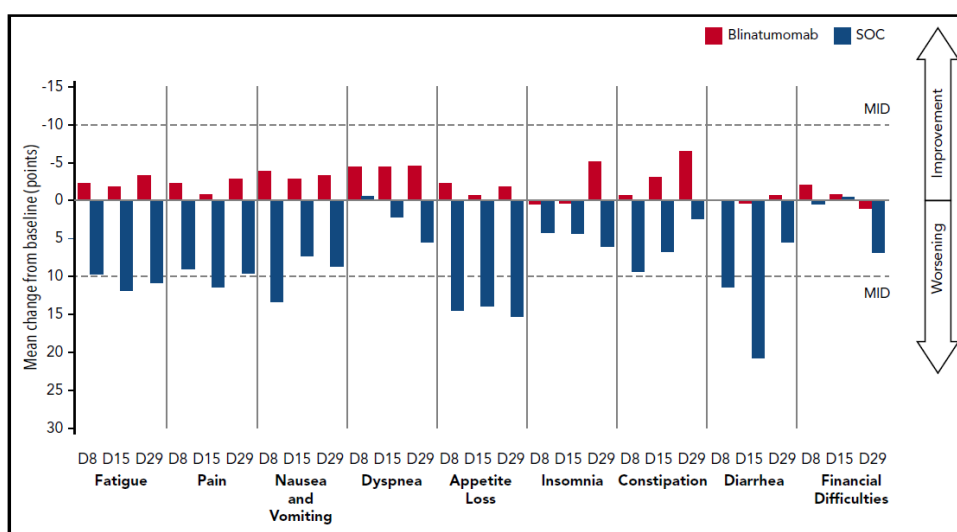
***Andel besvarelser siden randomisering = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ved randomisering.

3.1.3.4 Resultater

Figur 9, Figur 10 og Tabel 14 viser ændringer i gennemsnitlig HRQoL målt med EORTC QLQ-C30 fra baseline og på dag 8, 15 og 29 af første cyklus.



Figur 9. Gennemsnitlig ændring fra baseline i HRQoL (EORTC QLQ-C30) i cyklus 1 inden for domænerne GHS/QoL og de fem funktionelle skalaer [21]



Figur 10. Gennemsnitlig ændring fra baseline i HRQoL (EORTC QLQ-C30) i cyklus 1 inden for de tre symptomskalaer og 6 enkeltitems [21]

Tabel 14. Resultater for GHS/QoL i EORTC QLQ-C30

Tidspunkt	Blinatumomab	SoC kemoterapi	Forskel
	Gennemsnit (SE)*	Gennemsnit (SE)*	Forskel (95 % CI), p-værdi
Baseline	N/A	N/A	N/A
Cyklus 1, dag 8	N/A	N/A	6,26 (N/A), p<0,01



Tidspunkt	Blinatumomab	SoC kemoterapi	Forskel
Cyklus 1, dag 15	N/A	N/A	8,68 (N/A), p<0,01
Cyklus 1, dag 29	N/A	N/A	7,05 (N/A), p<0,01

*Medicinerådet har efterspurgt data for gennemsnit og SE, men ansøger har ikke mulighed for at levere disse data.

3.1.4 Medicinerådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Medicinerådet vurderer, at ansøger har foretaget en tilfredsstillende SLR efter data om HRQoL. Medicinerådet har ikke identificeret andet relevant litteratur og præsenterer derfor HRQoL-resultater fra EQ-5D-3L i BLAST-studiet og EORTC QLQ-C30 i TOWER-studiet. Men Medicinerådet vurderer, at der er så store usikkerheder forbundet med overførbareheden af HRQoL-resultaterne fra BLAST- og TOWER-studierne til E1910-studiet, at effekten på HRQoL, og eventuelle forskelle i HRQoL på tværs af behandlingsarmene, ikke kan bestemmes, og at resultaterne fra studierne derfor ikke kan overføres til patienter i dansk klinisk praksis.

Medicinerådet forventer, at tilføjelse af blinatumomab til konsolideringsbehandlingen i dansk klinisk praksis, vil forringe patienternes livskvalitet sammenlignet med den nuværende behandling, eftersom behandling med blinatumomab forlænger konsolideringsbehandlingsfasen med fire måneder, hvor patienterne skal gå med en pumpe, møde op på sygehuset for at få skiftet poser og monitoreres på sygehuset i starten af hver behandlingscyklus. På grund af risikoen for neurologiske hændelser under behandling med blinatumomab, skal patienterne også afstå fra at køre bil [6]. Desuden vil patienterne modtage blinatumomab i tillæg til den nuværende kemoterapibehandling, hvilket vil medføre flere uønskede hændelser (Se afsnit 2.4).

På trods af de store usikkerheder med overførbareheden af HRQoL-resultaterne i BLAST- og TOWER-studierne, anvender Medicinerådet resultaterne fra studierne til at estimere nytteværdier i den sundhedsøkonomiske model, eftersom der ikke foreligger andet litteratur. Medicinerådet belyser usikkerhederne ved brug af følsomhedsanalyser (se afsnit 4.5.2).

De væsentligste usikkerheder ved HRQoL-resultaterne er:

Patienterne i BLAST-studiet og interventionsarmen i TOWER-studiet modtager udelukkende behandling med blinatumomab, mens patienter i E1910-studiet (og i dansk klinisk praksis) modtager behandling med blinatumomab i kombination med konsoliderende kemoterapi, som er meget toksisk, giver uønskede hændelser og formodes at påvirke livskvaliteten negativt.

Desuden sammenlignes interventionsarmen i TOWER-studiet med en komparatorarm, der består af forskellige kemoterapieregimer, som adskiller sig fra kemoterapiregimet i E1910-studiet og kemoterapiregimerne i dansk klinisk praksis.

Begge studier har metodiske begrænsninger, der øger risikoen for bias. BLAST-studiet er et single-arm, open-label studie uden kontrolgruppe, hvilket kan give anledning til bias, når patienterne kender deres behandling og forventer en positiv effekt.



For både EQ-5D-5L og EORTC QLQ-C30 er patientantal og besvarelsesandele lave, og ansøger har ikke dokumenteret, om patienter, der besvarer og ikke besvarer spørgeskemaerne, adskiller sig systematisk.

For EORTC QLQ-C30 forstærkes usikkerheden yderligere ved, at ansøger kun medtager patienter, som har besvaret spørgeskemaet ved både baseline og ved mindst én efterfølgende måling, og ekskluderer således patienter eksplicit fra opgørelsen. Desuden har ansøger inkluderet besvarelser, hvor op til 50 % af spørgsmålene ikke var besvaret, og har antaget, at de manglende svar var missing-completely-at-random (MCAR) i beregningerne. Dette er en meget stærk antagelse, og der er en risiko for, at de patienter, der har oplevet uønskede hændelser, og som generelt har den dårligste helbredsrelaterede livskvalitet, også er de patienter, der enten falder fra eller ikke besvarer spørgeskemaet.

3.2 Nytteværdier

3.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

Til opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet i RF-stadiet er der i E1910-studiet ikke indsamlet data for helbredsrelateret livskvalitet. I stedet har ansøger anvendt litteraturbaserede nytteværdier baseret på EQ-5D-3L med DK præferencevægte fra BLAST-studiet. Til opgørelse af nytteværdier i PR-stadiet har ansøger ligeledes benyttet litteraturbaserede nytteværdier. Ansøger har anvendt mapping fra EORTC QLQ-C30, indsamlet i TOWER-studiet, til EQ-5D-3L ved brug af en valideret mappingalgoritme i form af Longworth et al. (2013). Der er anvendt indirekt mapping med UK præferencevægte. Da ansøger ikke har EQ-5D-5L-besvarelser tilgængelige, og der ikke findes en algoritme for mapping fra EORTC QLQ-C30 til EQ-5D-5L eller EQ-5D-3L med danske præferencevægte, kan der ikke kobles danske præferencevægte på. For patienter, der er kureret, antager ansøger en nytteværdi svarende til 98 % af den almene befolknings nytteværdi for at afspejle, at patienterne har gennemgået et alvorligt sygdomsforløb, som fortsat vil påvirke deres livskvalitet.

Samtlige nytteværdier er aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning, så nytteværdierne er aftagende med alderen som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende levealder.

Tabel 15. Grundlag for estimering af nytteværdier

Instrument	Præferencevægte	Kilde	Kort beskrivelse
EQ-5D-3L	DK	BLAST	Identificeret i litteratursøgning.
EQ-5D-3L	UK	TOWER	Identificeret i litteratursøgning. EORTC QLQ-C30 er mappet til EQ-5D-3L med UK præferencevægte.



3.2.2 Beregning af nytteværdier

Ansøger anvender stadiespecifikke nytteværdier for stadierne "relapsfri", "efter relaps" og "død". Ansøger har anvendt en regressionsmodel, hvor stadiet "relapsfri uden behandling" inkluderes som forklarende variabel, hvorfra den gennemsnitlige nytteværdi for det relapsfri-stadie er udledt. Estimeringen tager højde for flere forhold, bl.a. om patienten er i behandling med blinatumomab, om der er opnået MRD-respons, og om patienten er tæt på livets afslutning (død inden for ≤ 6 måneder). På baggrund af disse forhold har ansøger estimeret fald i nytteværdi for patienter, der modtager blinatumomab, for at afspejle den påvirkning blinatumomabs administrationsform har på patienternes livskvalitet. Ansøger inkluderer ikke en påvirkning af nytteværdierne relateret til MRD-respons, da analysen ikke påviste en ændring af nytteværdierne relateret til MRD-respons. Den anvendte regressionsligning, som ansøger beregner nytteværdien for det relapsfrie stadie på baggrund af, er som følger:

$$\text{Relapsfri (uden behandling)} = \text{konstantleddet} + \text{baseline nytteværdi} * \text{gennemsnitlig nytteværdi ved baseline} + \text{uden behandling} + \text{MRD-respons}$$

$$\text{Relapsfri (uden behandling)} = 0,444 + 0,475 * 0,828 + 0,029 + 0,000 = 0,865$$

Ansøger antager, at manglende data er MCAR, men argumenterer ikke for, hvorfor dette er en rimelig antagelse.

Nytteværdien for stadiet "efter relaps" har ansøger, som tidligere nævnt, baseret på TOWER-studiet ved mapping fra EORTC QLQ-C30 til EQ-5D-3L. Ansøger har ikke uddybet estimeringen af denne nytteværdi yderligere.

Ansøger inkluderer fald i helbredsrelateret livskvalitet som følge af uønskede hændelser i den første modelcyklus, svarende til 1 uges varighed. Ansøger baserer faldet på ekstern litteratur for nytteværditabet for hver uønskede hændelse, den estimerede varighed af den uønskede hændelse og andelen af patienter, der har oplevet den pågældende uønskede hændelse. For hver uønskede hændelse er disse tre faktorer multipliceret, og resultaterne er derefter summeret på tværs af alle uønskede hændelser. Den samlede værdi repræsenterer det gennemsnitlige fald i helbredsrelateret livskvalitet som følge af uønskede hændelser.

Derudover inkluderer ansøger et fald i helbredsrelateret livskvalitet som følge af, at nogle patienter dør inden 6 måneder. Denne nytteværdi er udledt fra regressionsmodellen, der blev benyttet til at beregne nytteværdien i RF-stadiet fra BLAST-studiet.

Ansøger har på baggrund af et studie af Sung et. al [22] inkluderet et fald i helbredsrelateret livskvalitet i forbindelse med allo-HSCT. Dette fald i nytte bliver anvendt i modellen som et engangsfald i helbredsrelateret livskvalitet for den andel af patienter, som forventes at modtage allo-HSCT før relaps. For andelen af patienter, som forventes at modtage allo-HSCT efter relaps, anvendes faldet i helbredsrelateret livskvalitet, som et engangsfald frem til 4. år, hvor ansøger antager, at patienter ikke længere vil modtage efterfølgende behandlinger.



3.2.3 Resultater for nytteværdier

De nytteværdier, samt fald i helbredsrelateret livskvalitet, som anvendes i ansøgers analyse, fremgår af Tabel 16 og Tabel 17.

Tabel 16. Fald i helbredsrelateret livskvalitet i forbindelse med uønskede hændelser i ansøgers analyse

Uønsket hændelse	Fald i nytteværdi (SD)	Varighed (dage)	Kilde
Anæmi	-0,120 (0,020)	14,9	Swinburn, 2010 [23]
Cytokin-frigivelsessyndrom	-0,230 (0,023)	4,3	Howell et al. 2022 [24]
Infektion i forbindelse med administrationsform	-0,090 (0,020)	6,2	Antaget samme som febril neutropeni
Diarré	-0,050 (0,005)	7,0	Nafees et al. 2008 [25]
Træthed	-0,115 (0,012)	7,0	Lloyd et al. 2006 [26]; NICE TA642 [27]
Febril neutropeni	-0,090 (0,020)	6,2	Nafees et al. 2008 [28]
Hovedpine	-0,027 (0,003)	2,0	Sullivan 2011 [29]
Hyperglykæmi	-0,062 (0,010)	7,5	Sullivan 2011 [29]
Hypertension	-0,070 (0,010)	4,0	Antaget samme som hypotension; NICE TA893
Hypotension	-0,070 (0,010)	2,3	NICE TA520
Kvalme	-0,050 (0,010)	7,0	Antaget samme som diarré
Nedsat neutrofil-tal	-0,050 (0,010)	9,8	Antaget det samme som nedsat leukocyttal
Nedsat trombocytal	-0,050 (0,010)	11,9	NICE TA653 [30]
Sepsis	-0,200 (0,040)	15,1	Tolley 2013 [31]



Uønsket hændelse	Fald i nytteværdi (SD)	Varighed (dage)	Kilde
Nedsat leukocyttal	-0,050 (0,010)	16,9	NICE TA520 [32]

Tabel 17. Anvendte nytteværdier i ansøgers analyse

	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
Hovedanalyse			
Relapsfri	0,865 [0,442; 1,00]	EQ-5D-3L, DK	BLAST
Post-relaps	0,692 [N/A]	EQ-5D-3L, UK mappet fra QLQ-C30	TOWER
Fald i helbredsrelateret livskvalitet			
Død inden for ≤ 6 måneder	-0,075 [0,048; -0,107]	EQ-5D-3L, DK	BLAST
I behandling med blinatumab	-0,029 [N/A]	EQ-5D-3L, DK	BLAST
Allo-HSCT	-0,57 [N/A]	Vignette-studie baseret på 12 læger fra USA.	Sung et. al.

3.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Medicinrådet vurderer, at datagrundlaget for og tilgangen til beregning af nytteværdierne, er i uoverensstemmelse med det ønskede præferencebaserede instrument, som er angivet i Medicinrådets metodevejledning. Det skyldes, at ansøger anvender ekstern litteratur, hvor nytteværdierne er beregnet ud fra EQ-5D-3L-data og EORTC QLQ-C30-data, som mappes til EQ-5D-3L-data med UK-vægte på baggrund af en relativt lille stikprøve.

Ansøger har dertil estimeret nytteværdierne under antagelsen af MCAR. Medicinrådet vurderer, at det ikke er klinisk plausibelt at anvende denne antagelse ved estimering af nytteværdier, da det ikke anses for sandsynligt, at manglende besvarelser af spørgeskemaerne i studierne opfølgingsperiode er helt tilfældig.

Mekanismerne bag ændringer i nytteværdierne over tid og forskelle mellem behandlingsarme forventes afspejlet i modelvalget, men overordnet set vurderer



Medicinrådet, at niveauet for nytteværdien i specielt det relapsfrie stadie er overestimeret, da nytteværdien er tilnærmelsesvis lig med baggrundsbefolkningens nytteværdi på 0,9. Dette vurderer Medicinrådet ikke som klinisk plausibelt, da patienterne har gennemlevet et alvorligt sygdomsforløb.

På trods af de førnævnte usikkerheder anvender Medicinrådet ansøgers valgte nytteværdier, da det vurderes at være det bedst tilgængelige data. For at belyse hvor følsom den estimerede QALY-gevinst er overfor ændringer i nytteværdierne, udfører Medicinrådet en række følsomhedsanalyser i afsnit 4.5.2.

4. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse af de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med blinatumomab + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene. Medicinrådet præsenterer én hovedanalyse, der udgør det mest plausible sygdoms- og behandlingsforløb, idet Medicinrådet vurderer, at usikkerhederne i det kliniske datagrundlag ikke kan belyses ved brug af flere scenarier.

4.1 Grundantagelser

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv. I ansøgers analyse inkluderes omkostninger til lægemidler, administrationsomkostninger, hospitalsomkostninger, omkostninger til vedligeholdelsesbehandling, bivirkningsomkostninger, omkostninger til patienternes tid og transport samt omkostninger til palliation. Den gennemsnitlige alder for patienterne ved opstart af behandling er 51 år, og den anvendte tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse er 50 år for at afspejle et livstidsforløb. Ansøger anvender en cykluslængde på 7 dage, og der anvendes ikke halvcyklus-korrektion, idet cykluslængden antages at være tilstrækkeligt kort.

Ansøger har anvendt diskontering på 3,5 %, jf. Medicinrådets metodevejledning. Ansøger har anvendt aldersjustering af nytteværdier og justerer overlevelsedata for baggrunds dødeligheden i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

Medicinrådets vurdering af grundantagelser

Medicinrådet vurderer, at ansøgers grundantagelser kan danne grundlag for vurderingen.

4.2 Model

4.2.1 Datagrundlag

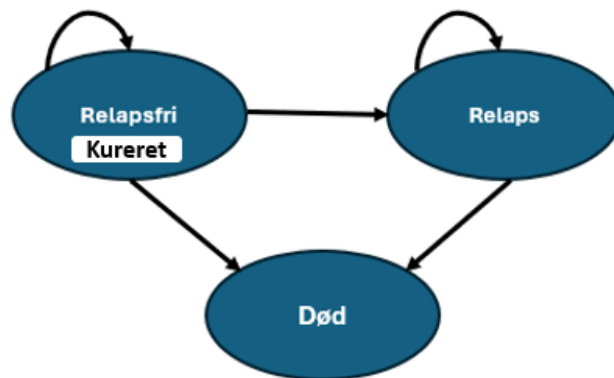
Analysen er baseret på E1910-studiet, samt TOWER- og BLAST-studiet. Der anvendes RFS- og OS-data fra E1910-studiet, se afsnit 2.3.3.



Da der ikke blev indsamlet data for livskvalitet i E1910-studiet, har ansøger anvendt livskvalitetsdata fra TOWER- og BLAST-studierne til estimering af nytteværdierne, som anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse. En nærmere beskrivelse af estimeringen af nytteværdier findes i afsnit 3.

4.2.2 Modeltype og modelstruktur

Den sundhedsøkonomiske analyse indsendt af ansøger er en partitioned survival model bestående af helbredsstadierne Relapsfri (RF), Post-relaps (PR) og Død, se Figur 11. Alle patienter starter i RF-stadiet og bevæger sig over tid til det absorberende stadie død med mulighed for at tilbringe tid i PR-stadiet undervejs. Patienternes tid i stadierne RF og PR er estimeret på baggrund af en mixture cure model. I modellen antages det, at en andel af patienterne vil blive kureret for deres sygdom i begge behandlingsarme og derfor ikke er under risiko for relaps eller død som følge af deres sygdom.



Figur 11 Modelstruktur for den sundhedsøkonomiske model

Medicinerådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Medicinerådet vurderer, at ansøgers model kan danne grundlag for vurderingen.

4.2.2.1.1 Behandlingsophør og behandlingslængde

Ansøger justerer lægemiddel- og administrationsomkostninger til den observerede andel af patienter, der påbegyndte hver enkelt behandlingscyklus i E1910-studiet, som vist i Tabel 18. Ansøgers justering tager højde for patienter, der afbryder behandlingen som følge af tilbagefald, og er derfor modelleret uafhængigt af RFS.

Tilføjjelsen af blinatumomab til konsolideringsfasen forlænger behandlingsvarigheden af denne fase med ca. fire måneder. Den totale behandlingslængde af behandlingsprotokollen vil dog ikke blive forlænget, da patienterne overgår til vedligeholdelsesbehandling, som har en maksimal varighed svarende til den fulde behandlingsprotokol, der strækker sig over ca. 2,5 år.



Tabel 18. Andel af patienter i behandling

Blinatumomab + kemoterapi		Kemoterapi alene	
Behandlingscyklus	Andel der modtager behandling	Behandlingscyklus	Andel der modtager behandling
Cyklus 1 - blinatumomab	■	Cyklus 1 - kemoterapi	■
Cyklus 2 - blinatumomab	■	Cyklus 2 - kemoterapi	■
Cyklus 3 - kemoterapi	■	Cyklus 3 - kemoterapi	■
Cyklus 4 - kemoterapi	■	Cyklus 4 - kemoterapi	■
Cyklus 5 - kemoterapi	■		
Cyklus 6 - blinatumomab	■		
Cyklus 7 - kemoterapi	■		
Cyklus 8 - blinatumomab	■		

Medicinerådets vurdering af behandlingsophør og behandlingslængde

Medicinerådet finder det vanskeligt at vurdere, hvorvidt andelen af patienter i behandling ved de forskellige cyklusser stemmer overens med dansk klinisk praksis, da der er stor variation mellem patienterne. Det er derfor ikke muligt for Medicinerådet at kvantificere usikkerheden, der kan være forbundet med overførbareheden af behandlingsophør i E1910-studiet til dansk klinisk praksis. Medicinerådet benytter på baggrund heraf studiedata i hovedanalysen.

Medicinerådet vurderer, at på trods af at tilføjelsen af blinatumomab ikke forlænger den fulde længde af behandlingsprotokollen, kan den forlængede behandlingslængde af konsolideringsfasen have en betydning for patienterne, da behandling med blinatumomab blandt andet medfører flere hospitalsbesøg. Den potentielle betydning, den forlængede behandlingslængde har på patienterne, har dog ikke været mulig at belyse i den sundhedsøkonomiske model.

4.2.2.1.2 Model output

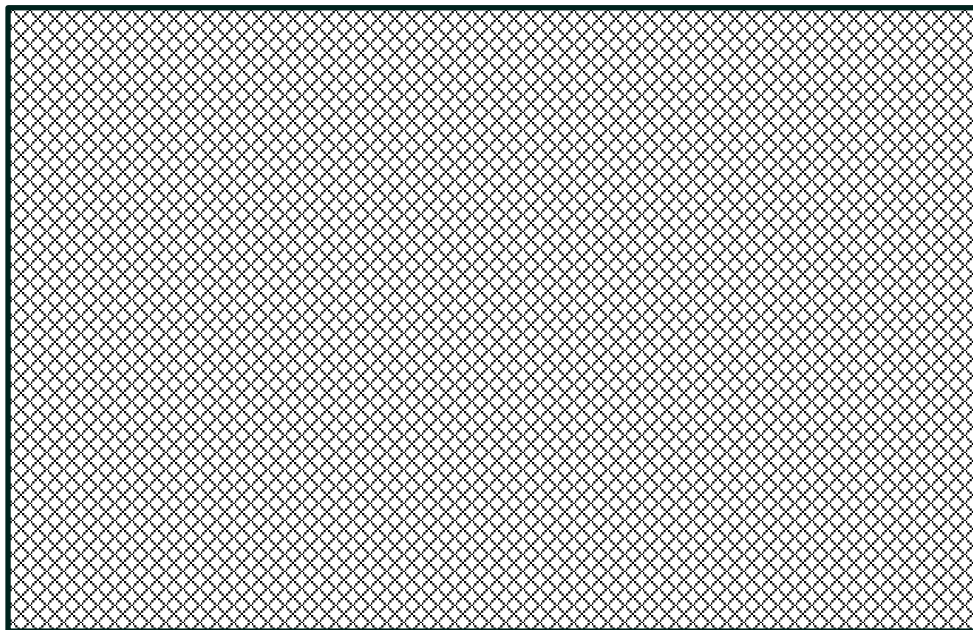
Som følge af Medicinerådets ændringer i afsnit 2.3.3, 2.3.4, 4.1 og 4.2 ser behandlingsforløbet for blinatumomab + kemoterapi og kemoterapi alene ud som præsenteret i Figur 12 og Figur 13. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed, RFS, OS og PRS i Medicinerådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 19.



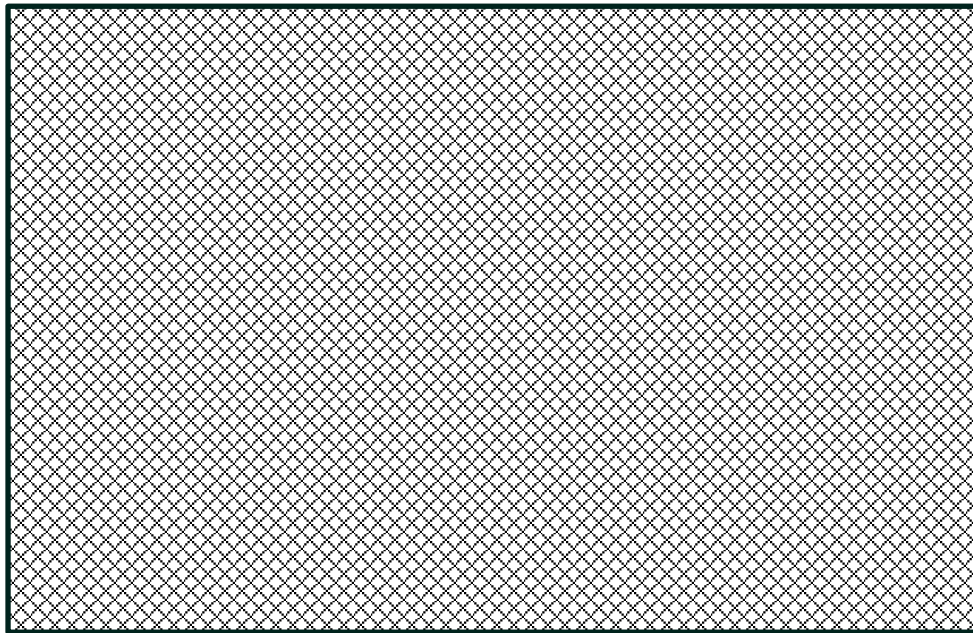
Tabel 19. Modelleret gennemsnitlig varighed af modelstadierne PFS, OS og PRS

Behandling	Behandlingsvarighed [måneder]	RFS [måneder]	OS [måneder]	PRS [måneder]
Blinatumomab + kemoterapi	7,5	266	286	20
Kemoterapi alene	3,5	155	178	23

Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS) post-relaps overlevelse (PRS)



Figur 12. Modeloutput for patienter behandlet med blinatumomab + kemoterapi



Figur 13. Modeloutput for patienter behandlet med kemoterapi alene

4.3 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling og patientomkostninger. Ansøger har derudover inkluderet omkostninger til palliativ indsats.

4.3.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Ansøger har anvendt doser for blinatumomab + kemoterapi og kemoterapi alene som beskrevet i afsnit 2.2.

Ansøger inkluderer lægemiddelspild forbundet med administration af blinatumomab + kemoterapi og kemoterapi alene. Det betyder, at ansøger ikke antager, at det vil være muligt at dele eventuelle rester af hætteglassene eller tabletter pr. pakning mellem patienterne, og den fulde omkostning for hætteglassene og pakningerne er derfor medregnet i analysen. Ansøger har modelleret lægemiddelspild ved at anvende den gennemsnitlige BSA og standardafvigelsen fra E1910-studiet til at estimerer fordelingen af pakningsstørrelser på baggrund af den billigste kombination af pakningsstørrelser baseret på de anvendte doser.

For dosis af blinatumomab antager ansøger en fast dosis på 28 µg pr. dag. Ansøger anvender gennemsnitlige kropsoverfladeareal (BSA) på 2 m² fra E1910-studiet til at estimere dosis ved behandling med samtlige lægemidler, der indgår i konsolideringsbehandlingen udover blinatumomab.



Ansøger anvender en relativ dosisintensitet (RDI) på 100 % på trods af, at flere patienter i E1910-studiet fik justeret dosis undervejs i studiet.

Tabel 20. Dosis, RDI og frekvenser for intervention og komparator anvendt i ansøgers analyse

Lægemiddel	Dosis	RDI	Frekvens
Blinatumomab	28 µg	100 %	To cyklusser med blinatumomab 28 µg/dag i 4 uger med et 2-ugers interval mellem de to første cyklusser, efterfulgt af 3 cyklusser med kemoterapi, 1 yderligere cyklus med blinatumomab, 1 cyklus med kemoterapi og til sidst 1 cyklus med blinatumomab.
Cytarabine	75 mg/m ²	Blinatumomab + kemoterapi: 100 % Kemoterapi alene: 100 %	Én gang dagligt på dag 1-5 i cyklus 1, 2 og 4 + én gang dagligt på dag 30-33 og 37-40 i cyklus 3
Etoposide	100 mg/m ²	Blinatumomab + kemoterapi: 100 % Kemoterapi alene: 100 %	Én gang dagligt på dag 1-5 i cyklus 1, 2 og 4
Methotrexate	12,5 mg	Blinatumomab + kemoterapi: 100 % Kemoterapi alene: 100 %	Én gang på dag 1 i cyklus 1, 2 og 4 samt én gang på dag 2 i cyklus 3
Pegaspargase	2000 IU/m ² (1000 IU/m ² if ≥55 år)	Blinatumomab + kemoterapi: 100 % Kemoterapi alene: 100 %	Én gang på dag 5 i cyklus 1
Daunorubicin	25 mg/m ²	Blinatumomab + kemoterapi: 100 % Kemoterapi alene: 100 %	Én gang på dag 1, 8, 15 og 22 i cyklus 3
Vincristine	1,4 mg/m ²	Blinatumomab + kemoterapi: 100 % Kemoterapi alene: 100 %	Én gang på dag 1, 8, 15 og 22 i cyklus 3
Dexamethasone	10 mg/m ²	Blinatumomab + kemoterapi: 100 % Kemoterapi alene: 100 %	Én gang dagligt på dag 1-7 og 15-21 (med en maksimal dosis på 20 mg) i cyklus 3
Cyclophosphamide	650 mg/m ²	Blinatumomab + kemoterapi: 100 % Kemoterapi alene: 100 %	Én gang på dag 29 i cyklus 3
Mercaptopurine	60 mg/m ²	Blinatumomab + kemoterapi: 100 % Kemoterapi alene: 100 %	Én gang dagligt på dag 29-42 i cyklus 3



Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger. Medicinrådet er opmærksom på, at antagelsen om en RDI på 100 % ikke afspejler det kliniske datagrundlag, da flere af patienterne i E1910-studiet blev dosisreduceret. Medicinrådet vurderer derudover, at man i dansk klinisk praksis muligvis vil dosisreducere patienter, hvis patienterne eksempelvis oplever toksicitet, som følge af deres behandling. Medicinrådet vurderer, at anvendelsen af en RDI på 100 % sandsynligvis medfører en overestimering af lægemiddelomkostningerne. Medicinrådet vurderer dog, at dosisreduktion i blinatumomab-armen ikke vil reducere omkostningerne, da hætteglas ikke kan deles. Derfor vil der, uanset dosisreduktion, blive anvendt samme pakning, og overskydende indhold vil blive kasseret. For de øvrige kemoterapier kunne en RDI under 100 % potentielt medføre en billigere pakningskombination, men da komparator indgår i begge behandlingsarme, vil en eventuel overestimering have minimal betydning for analysens resultat. Medicinrådet anvender derfor ansøgers antagelse om en RDI på 100 %.

Medicinrådet er opmærksom på, at de lægemiddelomkostninger, der anvendes for komparator i modellen, ikke svarer til de forventede omkostninger for den komparator, der anvendes i dansk klinisk praksis, jf. 2.2.3.

På trods af denne afvigelse anvender Medicinrådet lægemiddelomkostningerne for E2993/UKALLXII-regimet som komparator i hovedanalysen, da den potentielle overestimering, anvendelsen af denne komparator kan have medført, vurderes at have minimal betydning for analysens resultat, og omkostningerne anses for at være sammenlignelige med dem, der gælder for komparator i dansk klinisk praksis.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 21.

Tabel 21. Lægemiddelpriiser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (november, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Blinatumomab			■	Amgros
Cytarabine	20 mg/ml	5 x 5 ml	■	Amgros
	100 mg/ml	1 x 10 ml	■	Amgros
	100 mg/ml	1 x 20 ml	■	Amgros
Etoposide	20 mg/ml	1 x 5 ml	■	Amgros
	20 mg/ml	1 x 20 ml	■	Amgros
	20 mg/ml	1 x 25 ml	■	Amgros
	20 x 1 ml	50 mg/ml	■	Amgros
Methotrexate	20 mg	100 x 1 ea	■	Amgros



Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
	100 mg	1 x 10 ea	■	Amgros
	100 mg	1 x 50 ea	■	Amgros
	2,5 mg	100 x 1 ea	■	Amgros
	50 mg	1 x 0,2 ea	■	Amgros
	50 mg	1 x 0,3 ea	■	Amgros
	20 mg	100 x 1 ea	■	Amgros
Pegaspargase	750 mg/ml	1 x 5 ml	■	Amgros
Daunorubicin	20 mg/ml	10 x 1 ml	■	Amgros
Vincristine	1 mg/ml	1 x 1 ml	■	Amgros
	1 mg/ml	1 x 2 ml	■	Amgros
Dexamethasone	1 mg	100 x 1 ea	■	Amgros
	4 mg	20 x 1 ea	■	Amgros
	4 mg	100 x 1 ea	■	Amgros
Cyclophosphamide	500 mg	1 x 1 ea	■	Amgros
	1000 mg	1 x 1 ea	■	Amgros
Mercaptopurine	50 mg	25 x 1 ea	■	Amgros
	20 mg	1 x 100 ea	■	Amgros

4.3.2 Vedligeholdelsesbehandling

Ansøger antager i den sundhedsøkonomiske model, at samtlige patienter i begge behandlingsarme vil modtage vedligeholdelsesbehandling efter deres konsoliderende behandling i op til 2,5 år indtil relaps eller død. Ansøger anvender denne antagelse på trods af, at kun ■ og ■ patienter i hhv. intervention- og komparator-armen overgik til vedligeholdelsesbehandling svarende til hhv. ■ % og ■ % ud af de patienter, som opstartede konsolideringsbehandling.

Dosering og administrationsplan for vedligeholdelsesbehandlingerne, der anvendes i modellen, baserer ansøger på protokollen fra E1910-studiet.



Ansøger antager, at vedligeholdelsesbehandling udelukkende foregår ambulant, hvorfor ansøger anvender DRG-taksten til 17MA98 til administration af lægemidler, der administreres ved IV eller IT. Ansøger antager ingen administrationsomkostninger i forbindelsen med lægemidler, der administreres oralt. Ansøger har implementeret de samlede omkostninger til lægemidler og administration for vedligeholdelsesbehandling som en gennemsnitlig ugentlig omkostning i den sundhedsøkonomiske model.

Tabel 22. Lægemidler, dosis og frekvenser for vedligeholdelsesbehandlinger anvendt i ansøgers hovedanalyse

Lægemiddel	Dosis	RDI	Frekvens
Mercaptopurin	75 mg/m ²	Blinatumomab + kemoterapi: 100 % Kemoterapi alene: 100 %	Én gang dagligt
Methotrexat (intratekalt)	12,5 mg	Blinatumomab + kemoterapi: 100 % Kemoterapi alene: 100 %	Én gang på dag 1 hver 3. måned
Methotrexat (peroralt)	20 mg/m ²	Ikke angivet	Én gang om ugen
Vincristin	1,4 mg/m ²	Blinatumomab + kemoterapi: 100 % Kemoterapi alene: 100 %	Én gang på dag 1 hver 3. måned
Prednisolon	60 mg/m ²	Blinatumomab + Kemoterapi: 100 % Kemoterapi alene: 100 %	Én gang dagligt på dag 1-5 hver 3. måned

Medicinrådets vurdering af vedligeholdelsesbehandling

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med vedligeholdelsesbehandling, da tilgangen vurderes at stemme overens med, hvad der forventes i dansk klinisk praksis. Medicinrådet udskifter AIP med SAIP.



Tabel 23. Lægemiddelpriiser til vedligeholdelsesbehandling anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (november, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Mercaptopurin	50 mg	25 x 1 ea	■	Amgros
	20 mg	1 x 100 ea	■	Amgros
Methotrexat	2,5 mg	100 x 1 ea	■	Amgros
	50 mg	1 x 0,2 ea	■	Amgros
	50 mg	1 x 0,30 ea	■	Amgros
	50 mg	1 x 0,40	■	Amgros
	50 mg	1 x 1 ea	■	Amgros
	50 mg	1x 0,15 ea	■	Amgros
	2,5 mg	100 x 1 ea	■	Amgros
	2,5 mg	100 x 1 ea	■	Amgros
Vincristin	1 mg/ml	1 x 1 ml	■	Amgros
	1 mg/ml	1 x 2 ml	■	Amgros
Prednisolon	20 mg	20 x 1 ea	■	Amgros
	2,5 mg	100 x 1 ea	■	Amgros
	5 mg	20 x 1 ea	■	Amgros
	5 mg	100 x 1 ea	■	Amgros
	25 mg	10 x 1 ea	■	Amgros
	25 mg	100 x 1 ea	■	Amgros
	25 mg	100 x 1 ea	■	Amgros
	20 mg	20 x 1 ea	■	Amgros

4.3.3 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af blinatumomab + kemoterapi og kemoterapi alene på hospitalet. Blinatumomab administreres kontinuerligt via en intravenøs pumpe i 4 uger i op til 4 cyklusser.

I overensstemmelse med E1910-protokollen og SmPC'et for blinatumomab antages det, at blinatumomab gives som indlæggelsesbehandling i 3 dage under første cyklus og i de første 2 dage af hver efterfølgende cyklus.



Derudover medtager ansøger omkostninger svarende til et ambulant besøg på hospitalet til skift af IV-pose hver 4. dag jf. SmPC'et [6].

Konsolideringscyklusser med kemoterapi antages at kræve indlæggelse i de første 2 dage i hver cyklus. Herefter antager ansøger, at al resterende kemoterapi, der administreres IV, gives ambulant, i overensstemmelse med retningslinjerne i ALLTogether1-protokollen. Ansøger medtager ikke administrationsomkostninger til orale behandlinger. Ambulant kemoterapiadministration består kun af IV-behandling, da IT-behandlingen gives under indlæggelse.

Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med en administration anvender ansøger de DRG-takster, som er præsenteret i Tabel 24.

Tabel 24. Omkostninger til lægemiddeladministration anvendt i ansøgers hovedanalyse

Frekvens		Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Blinatumomab (anvendes kun i interventionsarmen)			
Indlæggelse	De første 3 dage i cyklus 1, efterfulgt af de første 2 dage i cyklus 2, 3 og 4.	51.697	DRG 2025: 17MA01
Ambulant besøg til skift af IV pose	6 gange i hver af de 4 cyklusser. Den første pose udskiftes ved det første indlæggelse	2.136	DRG 2025: 17MA98
Kemoterapi (anvendes i begge behandlingsarme)			
Indlæggelse	De første 2 dage i samtlige cyklusser	51.697	DRG 2025: 17MA01
Ambulant besøg	3 gange i cyklus 1, 2 og 4, samt 12 gange i cyklus 3	2.136	DRG 2025: 17MA98

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration.

4.3.4 Hospitalsomkostninger

Ansøger antager, at patienter går til regelmæssig opfølgning på behandling svarende til de ugentlige frekvenser, der fremgår af Tabel 25.



Ansøger baserer sine antagelser vedr. frekvens for monitorering på en kombination af antagelser fra en klinisk ekspert samt en tidligere vurderingsrapport fra Medicinrådet til vurdering af brexucabtagene autoleucel til behandling af patienter på 26 år og derover med recidiveret eller refraktært B-celleprækursor akut lymfatisk leukæmi. Ansøger antager, at kurerede patienter ikke følges på hospitalet efter 4 år. Monitoreringen består af diverse sundhedsydelse på hospitalet, som fremgår af Tabel 25. Ansøger anvender DRG-takster til at estimere omkostningerne. De anvendte enhedsomkostninger fremgår af Tabel 25.

Tabel 25. Hospitalsomkostninger anvendt i ansøgers hovedanalyse

	Frekvens pr. uge	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Relapsfri			
Ambulant besøg hos (hæmatolog)	0-12 måneder: 0,77 13-24 måneder: 0,41 25+ måneder (ikke-kureret): 0,13	2.136	DRG 2025: 17MA98 MDC17 1 dagsgruppe pat. Mindst 7 år
CSF	0-12 måneder: 0,12 13 + måneder: 0	5.879	DRG 2025: 09PR04 Biopsi og væskeudsugning overfladisk
Knoglemarvsaspirat/-biopsi	0-12 måneder: 0,08 13+ måneder: 0	16.156	DRG 2025: Udtagning af knoglemarv til diagnostisk undersøgelse
Ekkokardiogram	0-12 måneder: 0,02 13+ måneder: 0	3.850	DRG 2025: 05PR03 Kardiologisk undersøgelse, kompliceret
EKG	0-12 måneder: 0,06 13+ måneder: 0	2.111	DRG 2025: 05PR04 Kardiologisk undersøgelse, udvidet
Post relaps			
Ambulant besøg hos (hæmatolog)	0,77	2.136	DRG 2025: 17MA98 MDC17 1 dagsgruppe pat. Mindst 7 år
CSF	0,23	5.879	DRG 2025: 17PR01 Udtagning af knoglemarv til diagnostisk undersøgelse



	Frekvens pr. uge	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Ekkokardiogram	0,02	3.850	DRG 2025: 05PR03 Kardiologisk undersøgelse, kompliceret
EKG	0,06	2.111	DRG 2025: 05PR04 Kardiologisk undersøgelse, udvidet
Kurerede patienter følges ikke efter 4 år			

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet finder det vanskeligt at vurdere, om ansøgers angivne frekvenser for sundhedsydelser relateret til monitorering af den pågældende patientgruppe stemmer overens med dansk klinisk praksis, da der er stor variation mellem patienterne og behandlingsregimerne. Medicinrådet anvender derfor ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med monitorering, da resultatet af analysen ikke er følsomt overfor ændringer heri. I Danmark ophører monitorering og opfølgning af patienter typisk omkring tre år efter afsluttet vedligeholdelsesbehandling, forudsat at patienten ikke har oplevet tilbagefald. På baggrund af dette vurderer Medicinrådet, at kurerede patienter bør ophøre med monitorering efter 5 år i modellen for at stemme overens med dansk klinisk praksis, da behandlingsvarigheden inkl. vedligeholdelsesbehandling for denne patientpopulation er ca. 2 år.

4.3.5 Omkostninger til uønskede hændelser

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med uønskede hændelser ved behandling med henholdsvis blinatumomab + kemoterapi og kemoterapi alene. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for uønskede hændelser af grad 3 eller højere fra E1910-studiet.

Omkostningerne til håndtering af uønskede hændelser er beregnet ved at multiplicere hyppigheden af hver uønsket hændelse i de respektive behandlingsarme med enhedsomkostningen for behandling af den pågældende uønsket hændelse. Disse omkostninger er derefter indregnet som en engangsudgift i modellens første cyklus. Enhedsomkostningerne er baseret på danske DRG-takster fra 2025. Frekvenser og enhedsomkostninger for de forskellige uønskede hændelser kan findes i Tabel 26.

Ansøger medtager yderligere omkostninger til behandling med tocilizumab til patienter, som oplever uønskede hændelser i form af CRS.



Tabel 26. Omkostninger til uønskede hændelser anvendt i ansøgers hovedanalyse

	Blinatumomab + kemoterapi [%]	Kemoterapi alene [%]	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Forhøjet alanin-aminotransferase	■	■	2.136	DRG 2025: 17MA98, 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Anæmi	■	■	4.221	DRG 2025: 16PR02 Transfusion af blod, øvrig
Afasi	■	■	40.649	DRG 2025: 01MA15, Andre specifikke sygdomme i nervesystemet
Forhøjet aspartat-aminotransferase	■	■	2.136	DRG 2025: 17MA98, 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
CRS	■	■	51.697	DRG 2025: 17MA01
Infektion relateret til medicinsk udstyr	■	■	35.738	DRG:2025: 09MA04 Infektioner i hud og underhud, pat mindst 18 år
Diarré	■	■	4.977	06MA11 Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag
Træthed	■	■	6.902	23MA05 Anden kontaktårsag til sundhedsvæsenet.
Febril neutropeni	■	■	37.482	DRG 2025: 16MA03 Granulo- og trombocytopeni.
Hovedpine	■	■	2.136	DRG 2025: 17MA98 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år



	Blinatumomab + kemoterapi [%]	Kemoterapi alene [%]	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Hyperglykæmi	■	■	26.972	DRG 2025: 10MA04 Ernærings- og diverse metaboliske sygdomme
Hypertension	■	■	18.807	DRG 2025: 05MA11 Hypertension
Hypertriglyceridæmi	■	■	26.972	Antaget at være forbundet med samme omkostninger som hyperglykæmi
Hypotension	■	■	2.140	DRG 2025: 05MA08 Andre hjertesygdomme
Nedsat lymfocytaltal	■	■	28.342	DRG 2025: 16MA10 Øvrige sygdomme i blod og bloddannende organer
Kvalme	■	■	6.902	DRG 2025: 23MA05 Anden kontaktårsag til sundhedsvæsenet
Nedsat neutrofilantal	■	■	28.342	DRG 2025: 16MA10 Øvrige sygdomme i blod og bloddannende organer
Nedsat trombocytaltal	■	■	28.342	DRG 2025: 16MA10 Øvrige sygdomme i blod og bloddannende organer
Sepsis	■	■	53.570	DRG 2025: 18MA01 Sepsis



	Blinatumomab + kemoterapi [%]	Kemoterapi alene [%]	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Nedsat antal hvide blodlegemer	■	■	28.342	DRG 2025: 16MA10 Øvrige sygdomme i blod og bloddannende organer.

Medicinerådets vurdering af omkostninger til uønskede hændelser

Medicinerådet vurderer, at patienter der behandles med bispecifikke antistoffer vil have behov for behandling med immunglobuliner, som følge af hypogammaglobulinæmi. Medicinerådet forventer jf. afsnit 2.4, at 13,4 % af patienterne, der behandles med blinatumomab, vil opleve hypogammaglobulinæmi, hvilket kan føre til behandling med immunglobuliner med en behandlingsvarighed svarende til 6 måneders behandling, samt en forventet gennemsnitlig dosis svarende til 0,6 g/kg/mdr. jf. SmPc for Hizentra [33]. Medicinerådet inkluderer derfor omkostninger hertil i hovedanalysen. Medicinerådet er opmærksom på, at hypogammaglobulinæmi ligeledes kan være forårsaget af patienternes sygdom. Omkostninger hertil inkluderes dog ikke i den sundhedsøkonomiske analyse, da der ikke forventes at være en betydelig forskel i de to behandlingsarme. Medicinerådet er bekendt med studiedata, som viser, at op mod 100 % af patienter, der behandles med blinatumomab oplever hypogammaglobulinæmi [16,17]. Derfor udføres der en følsomhedsanalyse, der undersøger betydningen af at opjustere andelen af patienterne, der modtager immunglobuliner til 80 %.

Derudover anvender Medicinerådet ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med uønskede hændelser. Medicinerådet udskifter AIP med SAIP for tocilizumab og Hizentra.

Tabel 27. Lægemiddelpriiser for tocilizumab og Hizentra til behandling af uønskede hændelser i form af CRS og hypogammaglobulinæmi anvendt i Medicinerådets hovedanalyse (november, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Tocilizumab	20 mg/ml	1 x 4 ml	■	Amgros
	20 mg /ml	1 x 10 ml	■	Amgros
	20 mg/ml	1 x 20 ml	■	Amgros
	162 mg	4 x 1 ea	■	Amgros
Immunglobulin (Hizentra)	1000 mg/ml	1	■	Amgros



4.3.6 Behandling med allo-HSCT

Ansøger antager i modellen, at patienterne både kan modtage allo-HSCT før og efter, at de har haft et relaps. En nærmere beskrivelse af inkluderingen af de to forskellige muligheder for allo-HSCT fremgår af de respektive afsnit.

4.3.6.1.1 Allo-HSCT før relaps

I E1910-studiet kunne patienter i blinatumomab + kemoterapiarmen modtage allo-HSCT efter to behandlingscykluser med blinatumomab, mens patienter i kemoterapiarmen kunne modtage allo-HSCT på ethvert tidspunkt under konsolideringsbehandlingen. I den MRD-agnostiske randomiserede population modtog 26,12 % i blinatumomab-armen og 29,10 % i kemoterapiarmen allo-HSCT i første linje. Ansøger baserer andelen i den sundhedsøkonomiske model på de andele, som er observeret i E1910-studiet.

Ansøger inkluderer omkostningen til allo-HSCT i første linje som en engangsudgift ved modellens første cyklus. Den samlede omkostning for allo-HSCT baserer ansøger på 2025 DRG-taksten for "Allogen stamcelletransplantation" (26MP22, trim point 59 dage) og udgør 1.035.036 DKK. Ansøger antager, at stamcellehøst ikke er inkluderet i denne takst, hvorfor ansøger inkluderer en yderligere omkostning på 26.206 DKK, baseret på Rigshospitalets takstkatalog (2016). Omkostninger til opfølgende besøg baserer ansøger på Medicinrådets tidligere vurdering af tisa-cel til ALL fra 2019. De inkluderede omkostninger i ansøgers analyse fremgår af Tabel 28.

Tabel 28. Omkostninger til allo-HSCT 1L i ansøgers analyse

	Omkostning [DKK]	Kilde
Stamcellehøst	26.206	Takstkatalog fra Rigshospitalet, 2016: "4210429 TILLÆG ALLOGEN KMT – L"
Allo-HSCT-procedure	1.035.036	DRG-2025: 26MP22 "Allogen stamcelletransplantation"
Allo-HSCT opfølgning	År 1: 414.089 År 2: 121.679	Estimat fra Medicinrådets vurdering af tisa-cel, 2019

4.3.6.1.2 Allo-HSCT efter relaps

Ansøger medtager i modellen, at patienter som er egnede til at modtage allo-HSCT efter relaps får tilbudt denne behandlingsmulighed. I E1910-studiet modtog 20 % af de patienter, der oplevede relaps i blinatumomab + kemoterapiarmen, allo-HSCT i anden linje. I kemoterapiarmen alene var andelen 15,6 %. Ansøger benytter andelen fra studiet i den sundhedsøkonomiske model.



Da patienter kan modtage en eller flere af de efterfølgende behandlinger, som er beskrevet i afsnit 4.3.7, som bro til allo-HSCT, er omkostningerne til allo-HSCT beregnet som et tillæg til de øvrige behandlingsomkostninger til efterfølgende behandlinger i den sundhedsøkonomiske model. Ansøger antager, at omkostningerne til allo-HSCT efter relaps er identisk med omkostningerne til allo-HSCT før relaps, som er beskrevet i afsnit 4.3.6.1.1.

Medicinerådets vurdering af behandling med allo-HSCT

Medicinerådet vurderer, at opfølgning og stamcellehøst er inkluderet i DRG-taksten 26MP22 "Allogen stamcelletransplantation", hvorfor de særskilte omkostninger, som ansøger anvender i modellen til opfølgning og stamcellehøst, ekskluderes fra Medicinerådets hovedanalyse. Medicinerådet vurderer, at andelene, som modtager allo-HSCT før og efter relaps i E1910-studiet, stemmer overens med, hvad der forventes i dansk klinisk praksis. Medicinerådet anvender derfor ansøgers tilgang til estimeringen af andele, der modtager allo-HSCT i hovedanalysen. Ansøger anvender Medicinerådets vurdering af tisagenlecleucel fra 2019 til estimering af omkostninger forbundet med opfølgning af patienter, som modtager allo-HSCT. Medicinerådet anvender i hovedanalysen estimatet fra vurderingen af brexucabtagene autoleucel foretaget af Medicinerådet i 2025 svarende til, at en allo-HSCT inkl. opfølgning har en omkostning på 1.043.730 DKK [34].

4.3.7 Efterfølgende behandlingslinje efter relaps

Efter relaps tilbydes patienter en efterfølgende behandlingslinje. Da der ikke blev indsamlet data om efterfølgende behandlingslinjer i E1910-studiet, er de efterfølgende behandlinger, samt andelene af patienterne som modtager behandlingerne, udelukkende baseret på en klinisk ekspertvurdering i ansøgers analyse. De efterfølgende behandlingslinjer, og de dertilhørende andele af patienter, som modtager dem, fremgår af Tabel 29. Detaljerede beskrivelser af ansøgers antagelser vedrørende dosis og behandlingslængde for de inkluderede efterfølgende behandlinger fremgår af de respektive afsnit inden for hvert behandlingsregime. Ansøger antager, at patienter, som oplever relaps efter 5 år, ikke vil have mulighed for at modtage efterfølgende behandlinger.

Tabel 29. Efterfølgende behandling anvendt i ansøgers hovedanalyse

Vedligeholdelsesbehandling	Blinatumomab + kemoterapi	Kemoterapi alene
Blinatumomab	5 %	42 %
Inotuzumab ozogamicin	45 %	50 %
CAR-T	5 %	0 %
FLAG-IDA	45 %	8 %



4.3.7.1.1 Blinatumomab som efterfølgende behandling

Ansøger baserer dosering af blinatumomab som monoterapi i 2. linje på det prospektive fase 3 studie TOWER. En detaljeret beskrivelse af TOWER-studiet kan findes i afsnit 3.1.3.1. På baggrund af studiet antager ansøger, at patienterne modtager en dosis svarende til 9 µg/dag på dag 1-7 i den første cyklus, efterfulgt af en dosis på 28 µg/dag for de resterende dage af første cyklus og for alle efterfølgende cyklusser. Patienterne kan modtage op til 9 cyklusser i alt. Ansøger antager, at blinatumomab som monoterapi i anden linje primært anvendes som bro til stamcelletransplantation i dansk klinisk praksis. På den baggrund antager ansøger, at patienterne modtager to ud af de ni mulige behandlingscyklusser. Ansøger baserer andelen af patienter, der opstarter hver cyklus, på gennemsnittet af andelen af patienter, der starter og fuldfører cyklus 1 og 2 i TOWER-studiet. Administration af blinatumomab som efterfølgende behandling antages at være lig med administrationen af blinatumomab i første linje.

4.3.7.1.2 Inotuzumab ozogamicin som efterfølgende behandling

Ansøger antager, at inotuzumab ozogamicin som efterfølgende behandling administreres som intravenøs infusion i ambulant regi på dag 1 (0,8 mg), dag 8 og dag 15 (0,5 mg) i hver behandlingscyklus, med en median på tre cyklusser. Doseringsregimet er baseret på et fase 3-studie, hvor inotuzumab ozogamicin blev sammenlignet med standardbehandling for akut lymfoblastisk leukæmi (ALL) [35]. Ansøger anvender DRG-taksten fra 2025 17MA98 svarende til en omkostning på 2.136 pr. infusion.

4.3.7.1.3 FLAG-IDA som efterfølgende behandling

Ansøger antager, at FLAG-IDA administreres intravenøst i henhold til dansk klinisk praksis med en dosering pr. 28-dages cyklus svarende til det der er præsenteret i Tabel 30.

Tabel 30. Lægemidler, dosis og frekvenser ved behandling med FLAG-IDA som efterfølgende behandlingslinje

Lægemiddel	Dosis	RDI	Frekvens
Fludarabin	30 mg/m ²	100 %	Én gang dagligt i 5 dage
Cytarabin	2 g/m ²	100 %	Én gang dagligt i 5 dage
Idarubicin	8 mg/m ²	100 %	Én gang dagligt i 3 dage
Filgrastim	0,005 mg/kg	100 %	Én gang dagligt i op til 14 dage

Ansøger antager, at patienterne kan modtage op til fire cyklusser med FLAG-IDA og med en fordeling af patienter, som opstarter hver behandlingscyklus, svarende til andelen præsenteret i Tabel 31.



Ansøger antager, at efterfølgende behandling med FLAG-IDA administreres ved en indlæggelse de første 5 dage af hver cyklus med en omkostning svarende til 51.697 DKK (DRG-takst 17MA01, 2025). Filgrastim antages at kræve ét ambulant besøg pr. cyklus, med en administrationsomkostning på 2.136 DKK (takst 17MA98, 2025).

Tabel 31. Andel af patienter, der opstarter hver behandlingscyklus FLAG-IDA

Cyklus	Andel af patienter, der opstarter hver behandlingscyklus (%)
Cyklus 1	81,3 %
Cyklus 2	20,9 %
Cyklus 3	2,2 %
Cyklus 4	1,5 %

4.3.7.1.4 CAR-T som efterfølgende behandling

Behandling med CAR-T omfatter fire faser i form af leukafarese, bridging med kemoterapi, lymfodepleterende kemoterapi og CAR-T infusionen. Ansøgers inkluderede omkostninger i forbindelse med anskaffelse af lægemidler og administration inden for hver af de fornævnte faser fremgår af de respektive afsnit.

Leukafarese

Leukafarese dækker over den indledende procedure i CAR-T-behandlingen, hvor T-celler udtages fra patienten. Ansøger estimerer den samlede omkostning for leukafarese til 9.967 DKK, baseret på et gennemsnit af følgende omkostninger: 4.957 DKK for stamcellehøst (jf. DMC-ansøgningen for tisagenlecleucel), 16.156 DKK for knoglemarvhøst til diagnostik (DRG-takst 17PR01), samt 8.787 DKK for mindre operationer uden tilknytning til hoveddiagnosen (DRG-takst 70OP02). Ansøger antager, at 127 % af patienterne modtager leukafarese for at tage højde for, at en andel af patienterne ikke får den endelige infusion med CAR-T produktet.

Bridging med kemoterapi

Patienter, der gennemgår CAR-T-behandling, kan få bridging med kemoterapi under fremstillingen af CAR-T-celler for at stabilisere sygdommen. Det anvendte regime for bridging terapi i modellen baserer ansøger på en tidligere vurderingsrapport til vurdering af tisagenlecleucel udarbejdet af NICE (TA554) i 2018 [36]. I samme vurderingsrapport antages det, at 87 % af patienterne vil modtage bridging. Ansøger anvender en tilsvarende andel i modellen til denne vurdering. Ansøger antager, at bridging terapi vil foregå ambulant, hvorfor ansøger inkluderer omkostninger hertil ved brug af DRG-taksten 17MA98 fra 2025. Det inkluderede behandlingsregime fremgår af Tabel 32.



Tabel 32. Bridging terapi ved CART-T som efterfølgende behandlingslinje

Lægemiddel	Dosis	RDI	Frekvens
Allopurinol	100 mg/m ²	100 %	3 gange dagligt i 5 dage
Dexamethasone	6 mg/m ² 3 mg/m ²	100 %	6 mg/m ² én gang dagligt i 14 dage, derefter 3 mg/m ² dagligt i 7 dage
Vincristin	1,5 mg/m ²	100 %	Én gang om ugen i 3 uger
Methotrexate	12 mg	100 %	Én gang på dag 1 og dag 8
Co-trimoxazole (sulfamethoxazole og trimethoprim)	480 mg	100 %	To gange dagligt i to dage i træk hver uge i 3 uger

Lymfodepleterende kemoterapi

Inden CAR-T-behandling skal patienterne gennemgå lymfodepleterende kemoterapi. Ansøger antager på baggrund af SmPC'et for tisagenlecleucel samt Medicinrådets tidligere vurdering af tisagenlecleucel, at lymfodepleterende kemoterapibehandling inkluderer intravenøs fludarabin 30 mg/m² dagligt i 4 dage samt intravenøs cyklofosamid 500 mg/m² i 1 dag. For at tage højde for patienter, der modtager lymfodepleterende kemoterapi men ikke gennemfører CAR-T-celleinfusionen, anvender ansøger en korrektion på 105 %.

På baggrund af den tidligere vurdering, som Medicinrådet har lavet af tisagenlecleucel antager ansøger, at 76 % af patienterne kræver hospitalsindlæggelse under lymfodepleterende behandling. Den gennemsnitlige indlæggelsestid estimerer ansøger til 7 dage baseret på NICE's vurderingsrapport fra 2023 vedr. vurdering af brexucabtagene autoleucel. Indlæggelsesomkostningen er DKK 51.697 baseret på 2025 DRG-taksten for 17MA01. For de resterende 24 % af patienterne antager ansøger, at disse patienter er i stand til at modtage deres behandling ambulant over gennemsnitligt 4 dage. Her er administrationsomkostningen DKK 2.136, baseret på 2025-taksten for 17MA98.

CAR-T infusion

Tisagenlecleucel er den tilgængelige CAR-T-behandling i dansk klinisk praksis for patienter med akut lymfoblastisk leukæmi (ALL). Ansøger estimerer lægemiddelomkostningerne pr. infusion til DKK 1.983.463 på baggrund af AIP fra Medicinpriser.dk.

Ansøger baserer administrationsomkostningerne på 2025 DRG-taksten for 26MP21, som dækker "Behandling med CAR-T cellerapi" med et trim point på 73 dage. Den tilhørende omkostning er 3.645.319 DKK pr. infusion.



Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinerådet vurderer, at ansøgers antagelse om, at patienter, som ikke er kureret og oplever relaps efter kureringstidspunktet, ikke vil modtage yderligere behandling, ikke er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. Derfor fjernes denne antagelse i hovedanalysen.

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang til estimering af omkostninger til efterfølgende behandling med blinatumab, inotuzumab ozogamicin og FLAG-IDA.

Ved efterfølgende CAR-T-behandling tilpasser Medicinerådet andelen af patienter, der modtager leukofarese, bridging-terapi og lymfodepleterende kemoterapi, så disse svarer til de andele, der blev anvendt i Medicinerådets tidligere vurdering af brexucabtagene autoleucel til ALL (2025). Antallet af indlæggelsesdage justeres tilsvarende for at være i overensstemmelse med førnævnte vurdering. Medicinerådet vurderer, at ansøgers brug af DRG-taksten 26MP21 til beregning af administrationsomkostninger medfører en overestimering af administrationsomkostningerne, da taksten inkluderer medicinomkostninger, som allerede er indregnet særskilt i modellen. Medicinerådet ændrer derfor administrationsomkostningerne så de stemmer overens med de anvendte administrationsomkostninger, som blev benyttet i Medicinerådets vurdering af brexucabtagene autoleucel fra 2025 [37]. For leukofarese anvender Medicinerådet DRG-taksten 16MP05 på 25.006 DKK.

Medicinerådet medtager andelen af patienter, der dør før relaps, baseret på data fra E1910-studiet. Dette anvendes til at justere omkostningerne til efterfølgende behandling, så de kun tilskrives patienter, der oplever relaps. I E1910-studiet blev der observeret dødsfald før relaps hos henholdsvis [REDACTED] % i interventionsarmen og [REDACTED] % i komparatorarmen.

Medicinerådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 33.



Tabel 33. Lægemiddelpriiser til efterfølgende behandling anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (november, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Fludarabin	10 mg/ml	20 x 1 ea	■	Amgros
	25 mg /ml	2 x 2 ml	■	Amgros
Cytarabin	20 mg/ml	5 x 5 ml	■	Amgros
	100 mg/ml	1 x 10 ml	■	Amgros
	100 mg/ml	1 x 20 ml	■	Amgros
Idarubicin	1 mg/ml	1 x 5 ml	■	Amgros
	1 mg/ml	1 x 10 ml	■	Amgros
Filgrastim	0,3 mg/ml	5 x 1 ml	■	Amgros
Inotuzumab ozogamicin	1 mg	1 x 1 ea	■	Amgros
Tisagenlecleucel	Engangsinfusion	1 stk	■	Amgros
Allopurinol	100 mg	100 x 1 ea	■	Amgros
	300 mg	100 x 1 e	■	Amgros
Dexamethasone	1 mg	100 x 1 ea	■	Amgros
	1 mg	100 x 1 ea	■	Amgros
	4 mg	20 x 1 ea	■	Amgros
	4 mg	100 x 1 ea	■	Amgros
Vincristin	1 mg/ml	1 x 1 ml	■	Amgros
	1 mg/ml	1 x 2 ml	■	Amgros
Methotrexate	20 mg	100 x 1 ea	■	Amgros
	100 mg	1 x 10 ea	■	Amgros
Co-trimoxazole (sulfamethoxazole og trimethoprim)	96 mg	10 x 5 ea	■	Amgros



4.3.8 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 150 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Ansøgers antagelser vedr. patienternes tidsforbrug er præsenteret i Tabel 34.

Tabel 34. Patienters tidsforbrug i forbindelse med transport, ambulante besøg og indlæggelser anvendt i ansøgers hovedanalyse

Tidsforbrug	
Transport	40 minutter pr. besøg på hospitalet
Ambulant besøg	3 timer pr. besøg
Indlæggelse	16 timer pr. indlæggelse

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet vurderer, at ansøgers tilgang til estimering af patientomkostninger kan danne grundlag for vurderingen.

4.3.9 Omkostninger til palliativ behandling

Ansøger antager, at alle patienter, der dør i den sundhedsøkonomiske model før kureringstidspunktet, pådrager sig en engangsudgift til palliativ behandling, som anvendes, når patienten overgår til stadiet død. Da patienter, der overlever ud over kureringstidspunktet, betragtes som langtidsoverlevende, antager ansøger, at disse patienter ikke pådrager sig omkostninger til palliation.

Ansøger estimerer omkostningerne til palliation, som et vægtet gennemsnit af de danske DRG-takster for 2025 for "Specialiseret palliativ behandling, stor/lille eller mellem/anden" (26MP45-26MP47), hvilket resulterer i en gennemsnitlig omkostning til palliativ behandling på 32.383 DKK.

Medicinrådets vurdering af omkostninger til palliativ behandling

Medicinrådet ekskluderer omkostninger til palliativ indsats i hovedanalysen, da ansøger ikke har redegjort for, hvad den palliative indsats indebærer, og om det er dansk praksis, at alle danske patienter vil modtage denne indsats, ligesom effekten af denne indsats på livskvalitet ikke er medregnet i analysen.



4.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 35.

Tabel 35. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Ophør af monitorering for kurerede patienter	4 år	5 år	4.3.4
Omkostninger til stamcelletransplantation	1.336.418 DKK	1.043.730 DKK	4.3.6
Andelen af patienter, der modtager leukofarese	127 %	122 %	4.3.7.1.4
Andelen af patienter, der modtager bridging terapi	87 %	100 %	4.3.7.1.4
Andelen af patienter, der modtager lymfodepleterende kemoterapi	105 %	80 %	4.3.7.1.4
Administrationsomkostninger til efterfølgende behandling med CART-T	DRG 26MP21	Ensrettes med administrationsomkostningerne anvendt i Medicinrådets vurdering af brexucabtagene autoleucel fra 2025.	4.3.7
Ekstrapolering RFS for ikke-kurerede patienter	Blinatumomab + kemoterapi: eksponentiel Kemoterapi alene: eksponentiel	Blinatumomab + kemoterapi: log-normal Kemoterapi alene: log-normal	2.3.3
Ekstrapoleringer for OS	Blinatumomab + kemoterapi: log-normal Kemoterapi alene: eksponentiel	Blinatumomab + kemoterapi: log-normal Kemoterapi alene: log-normal	2.3.4
Omkostninger til palliativ behandling	Inkluderet	Ekskluderet	4.3.9
Efterfølgende behandlinger efter ophør af monitorering til patienter, der relapser	Ekskluderet	Inkluderet	4.3.7



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Behandling med immunglobuliner ved hypogammaglobulinæmi	Ekskluderet	Inkluderet	4.3.5
Inkludering af andel, der dør før relaps til beregning af efterfølgende behandlinger	Ekskluderet	Inkluderet	4.3.7

4.5 Resultater

4.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse fremgår af Tabel 36.

Tabel 36. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Blinatumomab + kemoterapi	Kemoterapi alene	Forskel
Lægemiddeldomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	366.597	231.843	134.754
Hospitalsomkostninger	512.255	524.412	- 12.157
Bivirkningsomkostninger	■	■	■
Vedligeholdelsesbehandlings- omkostninger	■	■	■
Allo-HSCT i førstelinje	272.616	303.772	- 31.156
Efterfølgende behandling (inkl. allo-HSCT efter relaps)	■	■	■
Patientomkostninger	241.425	211.463	29.962
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	14,71	9,65	5,06
Totale QALY	11,60	7,49	4,11



Blinatumomab + kemoterapi	Kemoterapi alene	Forskel
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 248.506 DKK pr. leveår	
	Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK pr. leveår	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 306.607 DKK pr. QALY	
	Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK pr. QALY	

4.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet har udført følsomhedsanalyser, som tester betydningen af ændringer i nytteværdierne, SMR for kurerede patienter, kureringsandelen i blinatumomab + kemoterapiarmen og andelen af patienter, der modtager behandling med immunglobulin.

I følsomhedsanalyserne, der tester betydningen af ændringer i nytteværdierne, nedjusteres nytteværdierne først med 10 % i begge stadier, hvorefter nytteværdierne i PR-stadiet nedjusteres med 10 %. Medicinrådet udfører udelukkende følsomhedsanalyser, som nedjusterer nytteværdierne, da nytteværdierne formodes at være overestimerede sammenlignet med, hvad der er forventeligt for danske patienter jf. afsnit 3.2.4. Medicinrådet tester desuden resultatets robusthed overfor en opjustering af SMR til 2,0 og 3,0. Medicinrådet er opmærksom på, at ændringen i SMR-estimatet i følsomhedsanalyserne udelukkende ændrer antagelsen i den sundhedsøkonomiske model, og at effekten på de estimerede parametre i mixture cure modellen ikke vil være belyst af denne ændring. Dertil tester Medicinrådet ændringer på +/- 10 % i kureringsandelen i blinatumomab + kemoterapiarmen. Der testes udelukkende for variationer i kureringsandelen i blinatumomab-armen, da Medicinrådet har vurderet, at kureringsandelen i komparator-armen stemmer overens med, hvad der forventes i dansk klinisk praksis jf. afsnit 2.3.3 og 2.3.4. Til sidst tester Medicinrådet analysens følsomhed overfor ændringer i antagelsen omkring andelen af patienter i behandling med immunglobuliner.

Følsomhedsanalyserne, som fremgår af Tabel 37, indikerer, at resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse er robust overfor ændringer i både nytteværdier og behandling med immunglobuliner. Resultatet er mere følsomt overfor ændringer i SMR-estimatet og kureringsandelen, da modellens resultat i høj grad er drevet af andelen af patienter, der antages at være kureret.



Tabel 37. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen

Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkremen- telle QALY	Inkremen- telle omkostnin- ger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanaly- sen) (DKK/QALY)
Resultatet af hovedanalysen			4,11		
Nedjustering af nytteværdier	Nytteværdier nedjusteres med 10 % RFS: Fra 0,865 til 0,779 PR: Fra 0,692 til 0,622	Teste betydningen af en potentiel overestimering af nytteværdierne	4,05		
Nedjustering af nytteværdi for RFS	Nytteværdi for RFS nedjusteres med 10 % RFS: Fra 0,865 til 0,779	Teste betydningen af forskellen mellem nytteværdierne i stadierne	4,05		
Opjustering af overdødelighed	SMR opjusteres fra 1,25 til 2	Teste betydningen af en potentiel underestimerin- g af SMR	3,68		
Opjustering af overdødelighed	SMR opjusteres fra 1,25 til 3	Teste betydningen af en potentiel underestimerin- g af SMR	3,26		
Nedjustering af kureringsandel i blinatumomab- armen	Kureringsandel i blinatumomab- armen nedjusteres med 10 %- point Kureringsandel RFS: fra 72,8 % til 62,8 % Kureringsandel OS: 78,3 % til 68,3 %	Teste resultatets følsomhed overfor en potentiel overestimering af kureringsandel en i blinatumomab- armen	2,83		



Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkremen-telle QALY	Inkremen-telle omkostnin-ger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanaly-sen) (DKK/QALY)
Opjustering af kureringsandel i blinatumomab-armen	Kureringsandel i blinatumomab-armen opjusteres med 10 %-point Kureringsandel RFS: fra 72,8 % til 82,8 % Kureringsandel OS: 78,3 % til 88,3 %	Teste resultatets følsomhed overfor en potentiel underestimerin-g af kureringsandel en i blinatumomab-armen	5,39	■	■
Opjustering af andel, der modtager immunglobuliner	Andelen der modtager behandling med immunglobuli-ner opjusteres til 80 %.	Teste betydningen af en potentiel underestimerin-g af andelen, der modtager behandling med immunglobulin-er i forhold til hvad tidligere studier har vist jf. afsnit 4.3.5.	4,11	■	■

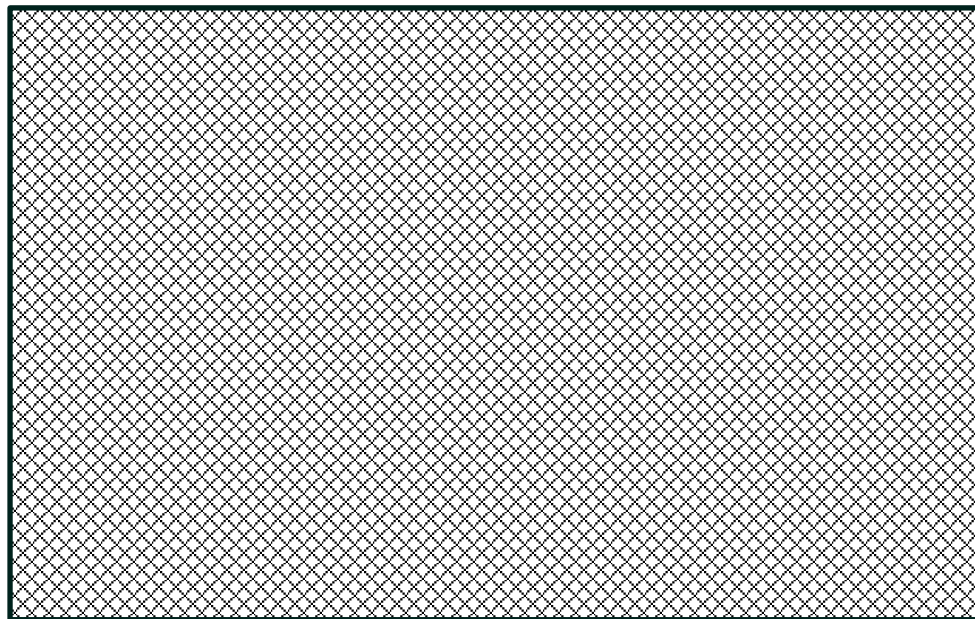


Probabilistisk følsomhedsanalyse

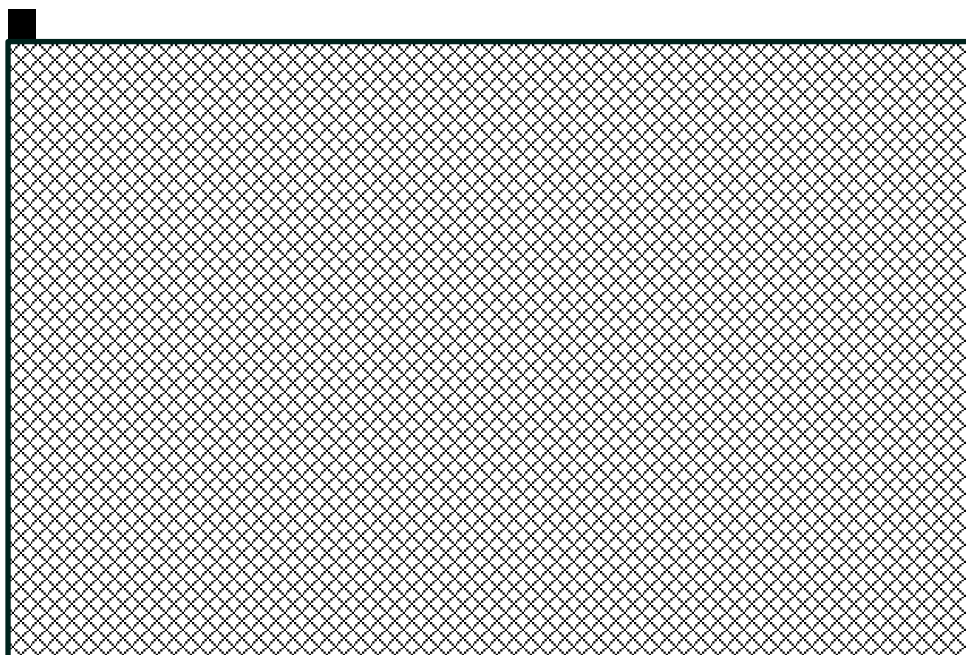
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punktestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparametrenes fordelinger. Dette resulterer i en ny ICER ved hver simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som en sky af værdier for forholdet mellem inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst.

Resultaterne af PSA'en, baseret på Medicinrådets hovedanalyse, fremgår af Figur 14. Resultatet viser, at usikkerheden forbundet med estimaterne for de inkluderede parametre påvirker både QALY-gevinsten (QALY-gevinster mellem 3,336 og 4,527) og de inkrementelle omkostninger (inkrementelle omkostninger mellem [redacted] DKK og [redacted] DKK).

Figur 15 præsenterer sandsynligheden for, at blinatumomab + kemoterapi vil være omkostningseffektiv ved forskellige niveauer af betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger per QALY) baseret på resultatet af PSA'en. Grafen belyser, at omkostninger er positivt korreleret med gevinst, og at sandsynligheden for, at blinatumomab + kemoterapi er omkostningseffektiv, er relativ høj ved en betalingsvillighed på $\geq$ ca. [redacted] DKK/QALY.



Figur 14. PSA scatter plot



Figur 15. Sandsynligheden for, at blinatumomab + kemoterapi vil være omkostningseffektiv ved forskellige niveauer af betalingsvillighed

4.6 Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 38 opsummerer de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER for cost-utility-analysen. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens eventuelle følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 4.5.2.

Tabel 38. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER for cost-utility-analysen

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
OS- effekt i komparatorarm for 18-45-årige Afsnit 2.3.4	Der er en risiko for, at de yngre patienter i E1910-studiet kan have fået en konsolideringskemoterapibehandling, som ikke er lige så effektiv som behandlingen i dansk klinisk praksis.	Der foreligger ikke subpopulationsanalyser af effekten blandt forskellige aldersgrupper, og der kan derfor ikke udføres følsomhedsanalyser for at belyse problematikken. Usikkerheden medfører en risiko for, at den relative effekt af at tilføje blinatumomab til konsolideringsbehandlingen blandt yngre patienter overestimeres i studiet sammenlignet med, hvad vi vil se i dansk klinisk praksis.



Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
		Størrelsesordenen kan ikke bestemmes.
RFS-effekt målet Afsnit 2.3.3	I E1910- studiet blev opfølgingsintervallerne for relaps længere efter 2 år, hvilket kan have medført, at relaps blev registreret senere end det faktiske tidspunkt for relaps og i nogle tilfælde først ved dødstidspunktet, da dødsfald blev registreret systematisk. Dette kan være årsag til at RFS- og OS-kurverne konvergerer over tid.	Antallet af relaps-events er muligvis underestimeret eller registreret for sent i forhold til faktisk forekomst i studiet. Ansøger har indført en begrænsning i den sundhedsøkonomiske model, der sikrer, at hazardraten for RFS altid er større end eller lig med hazardraten for OS (overlevelse) i hver modelcyklus. Medicinrådet vurderer, at denne justering giver et klinisk plausibelt modelforløb og samtidig en post-relaps overlevelse, der er i overensstemmelse med forventningerne i dansk klinisk praksis. En overestimering af RFS kan dog potentielt have medført en overestimering af kureringsandelene estimeret ved mixture cure modellen. Derfor har Medicinrådet testet variationer på +/- 10 %-point i kureringsandelen i følsomhedsanalyser, som resulterede i ændringer på hhv. ca. [redacted] og ca. [redacted] DKK/QALY ift. hovedanalysen.
Omkostninger til behandling med immunglobuliner for blinatumomab Afsnit 4.3.5	E1910-studiet indeholder ikke opgørelser over, hvor stor en andel af patienterne, der oplever hypogammaglobulinæmi som følge af behandling med blinatumomab, og som derfor vil have behov for behandling med immunglobuliner. Omkostninger hertil er derfor ikke inkluderet i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse.	Usikkerheden kan føre til en underestimering af omkostninger forbundet med behandling med blinatumomab. Medicinrådet inkluderer omkostninger til behandling med immunglobuliner i hovedanalysen til 13,4 % af patienterne baseret på information hentet fra blinatumomabs SmPc. Men da Medicinrådets estimat for andelen af patienter, der vil have behov for behandling med immunglobuliner er behæftet med usikkerhed udfører Medicinrådet en følsomhedsanalyse for at belyse usikkerheden vedr. andel i behandling med immunglobuliner. Følsomhedsanalyserne resulterer



Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
i ændringer på hhv. ca. [REDACTED] DKK/QALY ift. hovedanalysen.		
Parameter		
Andelen af patienter, som modtager allo-HSCT i første linje	PSA'en viser parameterusikkerhed omkring de inkrementelle omkostninger, som efter test viser b.la. at være knyttet til parameterusikkerheden i andelen af patienter som modtager allo-HSCT før relaps i de to behandlingsarme.	Parameterusikkerheden vedrørende andelen af patienter, der modtager allo-HSCT før relaps i begge behandlingsarme, har indflydelse på parameterusikkerheden relateret til de inkrementelle omkostninger, som PSA'en demonstrerer. Ekskluderes denne parameter fra PSA'en resulterer det i mindre usikkerhed relateret til de inkrementelle omkostninger.
SMR	PSA'en viser parameterusikkerhed omkring de inkrementelle QALY, som efter test viser b.la. at være knyttet til parameterusikkerheden i SMR-estimatet.	Parameterusikkerheden vedrørende SMR, har indflydelse på parameterusikkerheden i de inkrementelle QALYs, som PSA'en demonstrerer. Ekskluderes denne parameter fra PSA'en resulterer det i mindre usikkerhed relateret til de inkrementelle QALYs.

5. Budgetkonsekvenser

5.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 15 patienter om året, der ved anbefaling, vil være kandidater til behandling med blinatumomab som tillæg til den eksisterende konsoliderende kemoterapi jf. ansøgers argumenter i afsnit 1.2.

Ansøger gør opmærksom på, at en betydelig andel af de egnede patienter forventes at være inkluderet i eksisterende behandlingsprotokoller i Danmark. På trods heraf antager ansøger, at alle patienter, der opfylder kriterierne for behandling, bør tilbydes blinatumomab + kemoterapi uafhængigt af protokoltilhørsforhold. Dette medfører en antaget markedsandel på 100 % for blinatumomab + kemoterapi og 0 % for kemoterapi alene, hvis blinatumomab + kemoterapi anbefales.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet vurderer, at ansøgers patientantal og markedsandel er i overensstemmelse med, hvad der forventes i dansk klinisk praksis, hvis blinatumomab anbefales som standardbehandling som en del af konsolideringsbehandlingen.



Tabel 39. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Blinatumomab + kemoterapi	15	15	15	15	15
Kemoterapi alene	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Blinatumomab + kemoterapi	0	0	0	0	0
Kemoterapi alene	15	15	15	15	15

5.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af blinatumomab + kemoterapi vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 40.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 15,3 mio. DKK i år 5.

Tabel 40. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



6. Referencer

1. Leak Bryant A, Lee Walton A, Shaw-Kokot J, Mayer DK, Reeve BB. Patient-reported symptoms and quality of life in adults with acute leukemia: a systematic review. *Oncol Nurs Forum*. 2015;42(2):E91–101.
2. Danhauer SC, Russell GB, Tedeschi RG, Jesse MT, Vishnevsky T, Daley K, et al. A longitudinal investigation of posttraumatic growth in adult patients undergoing treatment for acute leukemia. *J Clin Psychol Med Settings*. 2013;20(1):13–24.
3. RKKP. Dansk Akut Leukæmi Database & Myelodysplastisk Syndrom Database. Årsrapport 2021. 2022.
4. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet. Akut lymfoblastær leukæmi. 2024. Version 3.0.
5. NORDCAN. NORDCAN. Total prevalence, Proportion per 100 000, Both sexes, Denmark, Acute lymphatic leukaemias [internet]. [citeret 3. oktober 2025]. Tilgængelig fra:

https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/prevalence?sexes=0&cancers=401&mode=population&years=2017_2022&multiple_populations=0&age_start=4&key=total&survival=0&multiple_cancers=1
6. European Medicines Agency (EMA). Bilag 1. Produktresumé. Blincyto.



7. Blincyto | European Medicines Agency (EMA) [internet]. 2018 [citeret 6. oktober 2025]. Tilgængelig fra:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blincyto>
8. Akut lymfoblastær leukæmi - DMCG - Danske Multidisciplinære Cancer Grupper [internet]. [citeret 22. oktober 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/akut-leukami-og-myelodysplastisk-syndrom/akut-lymfoblastar-leukami/>
9. Dansk Hæmatologisk Selskab. Rekommandationer for knoglemarvstransplantation 2025 [internet]. Dansk Hæmatologisk Selskab. 2025 [citeret 22. oktober 2025]. Tilgængelig fra: <https://hematology.dk/download/rekommandationer-for-knoglemarvstransplantation-2025>
10. Børneungeklinikken Rigshospitalet, Børneonkologisk Afdeling Rigshospitalet. ALLTogether1 behandlingsprotokol for børn og unge voksne (1-45 år) med nydiagnosticeret akut lymfoblastisk leukæmi (ALL, blodkræft) [internet]. [citeret 22. oktober 2025]. Tilgængelig fra: <https://dapho.dk/wp-content/uploads/2023/05/akut-lymfoblastisk-leukaemi-alltogether.pdf>
11. Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, Paietta EM, Roberts KG, Zhang Y, et al. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. N Engl J Med. 2024;391(4):320–33.



12. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais J-P, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, et al.
Event-Free Survival at 24 Months Is a Robust End Point for Disease-Related Outcome in
Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Immunochemotherapy. *J Clin Oncol.*
2014;32(10):1066–73.
13. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Griškevičius L, Hallböök H, Heyman M, et al.
Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1–45 years with acute
lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2018;32(3):606–15.
14. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais J-P, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, et al.
Event-Free Survival at 24 Months Is a Robust End Point for Disease-Related Outcome in
Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Immunochemotherapy. *J Clin Oncol.*
2014;32(10):1066–73.
15. Martin PJ, Counts GW, Appelbaum FR, Lee SJ, Sanders JE, Deeg HJ, et al. Life
Expectancy in Patients Surviving More Than 5 Years After Hematopoietic Cell
Transplantation. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):1011–6.
16. Wo S, Levavi H, Mascarenhas J, Kremyanskaya M, Navada S, Bar-Natan M, et al.
Immunoglobulin repletion during blinatumomab therapy does not reduce the rate of
secondary hypogammaglobulinemia and associated infectious risk. *Blood Res.*
2022;57(2):135–43.



17. Zugmaier G, Topp MS, Alekar S, Viardot A, Horst H-A, Neumann S, et al. Long-term follow-up of serum immunoglobulin levels in blinatumomab-treated patients with minimal residual disease-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J.* 2014;4(9):e244–e244.
18. Zupanec S, Beauchemin M, Rau RE. Navigating B-ALL in the Era of Blinatumomab. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2025;45(3):e472778.
19. EU Clinical Trials Register. EU Clinical Trials Register. Clinical Trial Results: A Confirmatory Multicenter, Single- arm Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab in Adult Patients With Minimal Residual Disease (MRD) of Bprecursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BLAST) [internet]. 2025 [citeret 6. oktober 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-018314-75/results>
20. Longworth L, Rowen D. Mapping to obtain EQ-5D utility values for use in NICE health technology assessments. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2013;16(1):202–10.
21. Topp MS, Zimmerman Z, Cannell P, Dombret H, Maertens J, Stein A, et al. Health-related quality of life in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab. *Blood.* 2018;131(26):2906–14.



22. Sung L, Buckstein R, Doyle JJ, Crump M, Detsky AS. Treatment options for patients with acute myeloid leukemia with a matched sibling donor: A decision analysis. *Cancer*. 2003;97(3):592–600.
23. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(5):1091–6.
24. Howell TA, Matza LS, Jun MP, Garcia J, Powers A, Maloney DG. Health State Utilities for Adverse Events Associated with Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Large B-Cell Lymphoma. *Pharmacoeconomics - Open*. 2022;6(3):367–76.
25. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6(1):84.
26. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;95(6):683–90.
27. Overview | Gilteritinib for treating relapsed or refractory acute myeloid leukaemia | Guidance | NICE [internet]. NICE; 2020 [citeret 5. december 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA642>



28. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes. 2008;6(1):84.
29. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D Scores for the United Kingdom. Med Decis Making. 2011;31(6):800–4.
30. Overview | Osimertinib for treating EGFR T790M mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer | Guidance | NICE [internet]. NICE; 2020 [citeret 5. december 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA653>
31. Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. Eur J Health Econ. 2013;14(5):749–59.
32. Overview | Atezolizumab for treating locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer after chemotherapy | Guidance | NICE [internet]. NICE; 2018 [citeret 5. december 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA520>
33. European Medicines Agency (EMA). Bilag 1. Produktresumé. Hizentra.



34. Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) - akut lymfatisk leukæmi (ALL) [internet].
[citeret 5. december 2025]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/b/brexucabtagene-autoleucel-tecartus-akut-lymfatisk-leukaemi-all>
35. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al.
Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2016;375(8):740–53.
36. Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged up to 25 years | Guidance | NICE [internet]. NICE; 2018 [citeret 5. december 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta554>
37. Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) - akut lymfatisk leukæmi (ALL) [internet].
[citeret 5. december 2025]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/b/brexucabtagene-autoleucel-tecartus-akut-lymfatisk-leukaemi-all>



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi	
Forperson	Indstillet af
Kim Theilgaard-Mönch <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Hæmatologisk Selskab (repræsenterer også Region Syddanmark)
Medlemmer	Udpeget af
Gitte Thomsen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Ingolf Mølle (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Jack Maibom <i>Ledende overlæge</i>	Region Sjælland
Henrik Sengeløv <i>Professor, overlæge</i>	Region Hovedstaden
Sigrid Otnes <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kim Dalhoff* <i>Professor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Bodil Als-Nielsen <i>Overlæge</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
Nina Toft <i>Speciallæge</i>	Region Hovedstaden
<i>Deltager ikke</i>	Danske Patienter

* Tidligere medlem, som har deltaget i arbejdet med vurderingen



8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	21. januar 2026	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

Tabel 41. Inklusionskriterier for induktions-, intensiverings- konsoliderings- og vedligeholdelsesfasen i E1910-studiet

Fase	Inklusionskriterie
Fase 1: Induktionsfasen	• Alder: 30–70 år • Ny-diagnosticeret B-celle ALL (ikke mature B-ALL/Burkitt's-lignende leukæmi) • Philadelphia-kromosom negativ • Cytogenetisk analyse skal udføres på diagnostisk knoglemarv (foretrækkes) eller, hvis der er tilstrækkeligt antal cirkulerende blaster, fra perifert blod. FISH-test anbefales for udvalgte B-ALL-abnormiteter. • Immunfænotype og molekylær test skal indsendes centralt • Der skal udtages knoglemarvsaspirat fra den oprindelige knoglemarvsprøve til central immunfænotypebestemmelse, så efterfølgende MRD-vurderinger kan udføres. MRD-test kræver første aspirat fra separat knoglemarvssted • Ingen aktiv anden kræftsygdom • Lever- og nyretal: Bilirubin < 2 mg/dl, kreatinin < 2 mg/dl • Patienten bør HLA-types (A, B, C, DR og DQ) under behandlingen • Ingen alvorlig organpåvirkning, psykiatrisk sygdom, graviditet eller HIV • Ingen tidligere hæmatologisk sygdom • Ingen nylig hjerteinfarkt, hjertesvigt eller arytmi • Ingen relevant CNS-sygdom • Normal hjertefunktion (EF ≥ 40%) • Ingen aktiv infektion • Kvinder må ikke være gravide eller ammende. Prævention kræves • Mænd med fertil partner skal bruge prævention • ECOG-status: 0-3 • Skriftligt informeret samtykke



Fase	Inklusionskriterie
Fase 2: Intensiveringsfasen	• ECOG-status: 0-2 • Opnået CR eller CRi (komplet eller inkomplet remission) bekræftet ved ny knoglemarvsaspirat, biopsi og cytogenetisk analyse • Ingen leukæmi i CNS (CSF negativ) • Infektioner og medicinske komplikationer skal være løst • Kreatinin ≤ 2 mg/dl, bilirubin < 2 mg/dl, AST/ALT $< 3 \times$ ULN
Fase 3: Konsolideringsfasen	• ECOG-status: 0-2 • Vedvarende CR eller CRi bekræftet ved knoglemarvsundersøgelse • Infektioner og medicinske komplikationer skal være løst • Bilirubin $< 1,5 \times$ ULN (undtagen ved Gilbert's/Meulengracht's), kreatinin $< 1,5 \times$ ULN • MRD-test via første aspirat fra separat knoglemarvssted Ved allo-HSCT • Egnede donor skal være identificeret (ingen begrænsning på donor-type) • Kriterier fra trin 3 skal være opfyldt • Patienten skal være i stand til at følge behandlingsregime og opfølgning
Fase 4: Vedligeholdelsesfasen	• ECOG-status: 0-3 • vedvarende tegn på remission i perifert blod og have opnået CR eller CRi, bekræftet ved ny knoglemarvsaspirat, biopsi og cytogenetisk analyse • Infektioner og medicinske komplikationer skal være løst

**Tabel 42. Doser, administrationsformer og administrationsdage i induktionsbehandlingen i E2993/UKALLXII-regimet [11]**

	Cytarabine	Methotrexate	Pegaspargase	Daunorubicin	Vincristine	Dexamethasone	Cyclophosphamide	Mercaptopurine	Rituximab
1. cyklus (28 dage)	IT: 70 mg (dag 1)	IT: 12,5 mg (dag 14 ± 1 dag)	IV el. IM: 2000 IE/m ² (dag 18) Maks. 1 hætteglas eller 3750 IE. Udelades hvis over 55 år.	IV: 25 mg/m ² (dag 1, 8, 15 og 22)	IV: 1,4 mg/m ² (dag 1, 8, 15 og 22) Maks. 2 mg pr. dosis.	PO: 10 mg/m ² (dag 1–7 og 15–21) Maks. 20 mg/dag. Dag 1–7 gives kun hvis over 55 år.			IV: 375 mg/m ² (dag 8 og 15 hvis CD20-positiv) (valgfrit)
2. cyklus (42 dage)	IV el. SC: 75 mg/m ² (dag 1–4, 8–11, 29–32 og 36–39)	IT: 12,5 mg (dag 1, 8, 15 og 22 ± 1 dag)	IV el. IM: 2000 IE/m ² (dag 15) Maks. 1 hætteglas eller 3750 IE. Udelades hvis over 55 år.				IV: 1000 mg/m ² (dag 1 og 29) 800 mg/m ² hvis over 60 år.	PO: 60 mg/m ² (dag 1–14 og 29–42)	IV: 375 mg/m ² (dag 8 og 15 hvis CD20-positiv) (valgfrit)

Administrationsformer: IV: Intravenøs (Medicinen gives direkte i en vene). SC: Subkutan (Medicinen injiceres under huden). IT: Intrathekal (Medicinen gives direkte i cerebrospinalvæsken). PO: Peroral (Medicinen tages gennem munden (tabletter eller væske)). IM: Intramuskulær (Medicinen injiceres direkte i en muskel).

Tabel 43. Doser, administrationsformer og administrationsdage i intensiviseringsbehandlingen i E2993/UKALLXII-regimet [11]

	Methotrexate	Pegaspargase	Leucovorin redningsterapi
1. cyklus (28 dage)	IV: 3 g/m ² (dag 1 og 8)	IV el. IM: 2000 IE/m ² (dag 9) 1000 IE/m ² hvis over 55 år. Maks. 1 hætteglas eller 3750 IE.	IV: 10 mg/m ² hver 6. time i 4 doser, startende 22–24 timer efter afslutning af methotrexate. PO: Derefter 10 mg/m ² hver 6. time i 72 time

Administrationsformer: IV: Intravenøs (Medicinen gives direkte i en vene). SC: Subkutan (Medicinen injiceres under huden). IT: Intrathekal (Medicinen gives direkte i cerebrospinalvæsken). PO: Peroral (Medicinen tages gennem munden (tabletter eller væske)). IM: Intramuskulær (Medicinen injiceres direkte i en muskel).



Tabel 44. Doser, administrationsformer og administrationsdage i hver cyklus af konsolideringsbehandlingen i E2993/UKALLXII-regimet [11]

	Cytarabine	Etoposide	Methotrexate	Pegaspargase	Daunorubicin	Vincristine	Dexamethasone	Cyclophosphamide	Mercaptopurine	Rituximab
1. cyklus	IV el. SC: 75 mg/m ² (dag 1-5)	IV: 100 mg/m ² (dag 1-5)	IT: 12,5 mg (dag 1)	IV el. IM: 2000 IU/m ² (1000 IU/m ² hvis ≥55 år) (dag 5)						IV: 375 mg/m ² (dag 5 hvis CD20-positiv) (valgfrit)
2. cyklus	IV el. SC: 75 mg/m ² (dag 1-5)	IV: 100 mg/m ² (dag 1-5)	IT: 12,5 mg (dag 1)							IV: 375 mg/m ² (dag 5 hvis CD20-positiv) (valgfrit)
3. cyklus	IV el. SC: 75 mg/m ² (dag 30-33 og 37-40)		IT: 12,5 mg (dag 2)		IV: 25 mg/m ² (dag 1, 8, 15 og 22)	IV: 1,4 mg/m ² (dag 1, 8, 15 og 22)	PO: 10 mg/m ² (dag 1-7 og 15-21). Dag 1-7 gives kun hvis over 55 år.	IV: 650 mg/m ² (dag 29)	PO: 60 mg/m ² (dag 29-42)	IV: 375 mg/m ² (dag 8 hvis CD20-positiv) (valgfrit)
4. cyklus	IV el. SC: 75 mg/m ² (dag 1-5)	IV: 100 mg/m ² (dag 1-5)	IT: 12,5 mg (dag 1)							IV: 375 mg/m ² (dag 5 hvis CD20-positiv) (valgfrit)

Administrationsformer: IV: Intravenøs (Medicinen gives direkte i en vene). SC: Subkutan (Medicinen injiceres under huden). IT: Intrathekal (Medicinen gives direkte i cerebrospinalvæsken). PO: Peroral (Medicinen tages gennem munden (tabletter eller væske)). IM: Intramuskulær (Medicinen injiceres direkte i en muskel).



Tabel 45. Doser, administrationsformer og administrationsdage i vedligeholdelsesbehandlingen i E2993/UKALLXII-regimet [11]

[illegible]



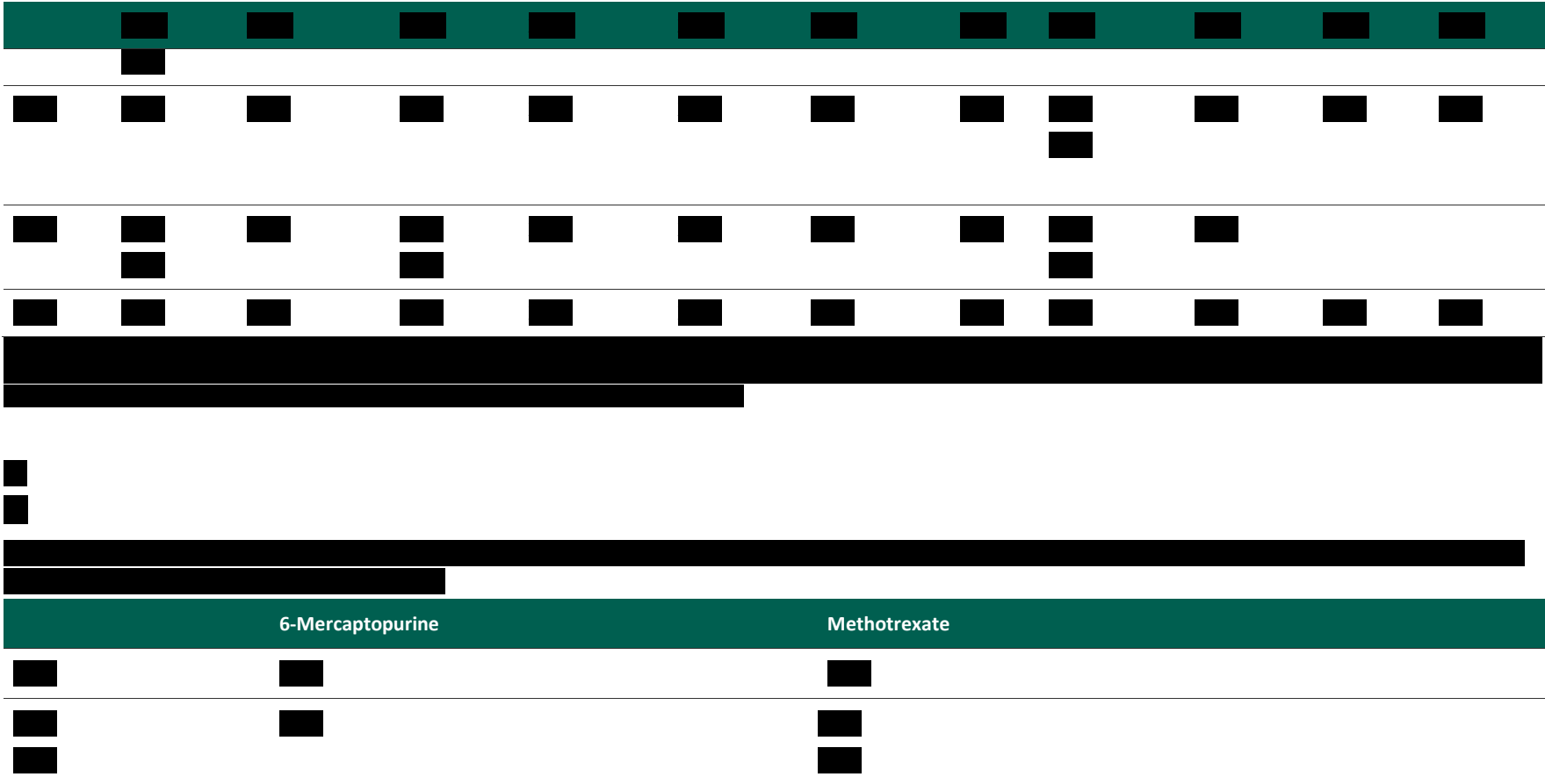
Category	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	Item 9	Item 10	Item 11
Category A	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	Item 9	Item 10	Item 11
Category B	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	Item 9	Item 10	Item 11
Category C	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	Item 9	Item 10	Item 11
Category D	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	Item 9	Item 10	Item 11

Overall Performance Summary				
Category	Q1	Q2	Q3	Q4
Revenue	120	135	150	165
Profit	80	90	100	110
Expenses	40	45	50	55
Net Income	40	45	50	55



Overall Performance Summary				
Category	Q1	Q2	Q3	Q4
Revenue	120	135	150	165
Profit	80	90	100	110
Customer Satisfaction	4.5	4.6	4.7	4.8
Employee Retention	92%	93%	94%	95%

[illegible]





[REDACTED]

Tabel 47 Doser, administrationsformer og administrationsdage i hver cyklus af vedligeholdelsesbehandling i ALLTogether1-regimet: Mellem- og høj-risikogruppe. (Kilde: Ansøger)

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]				

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk