

# Medicinrådets vurdering af isatuximab i kombination med bortezomib, lenalidomid og dexamethason

*Til behandling af patienter med  
nydiagnosticeret knoglemarvskræft, som  
ikke er kandidater til højdosis kemoterapi  
med stamcellestøtte*



### Dokumentoplysninger

Godkendt	2. juli 2026
Ikrafttrædelsesdato	2. juli 2026
Dokumentnummer	248234
Versionsnummer	2.0

### Sagsoplysninger

Lægemiddel	Isatuximab (Sarclisa) i kombination med bortezomib, lenalidomid og dexamethason
Indikation	Isatuximab i kombination med bortezomib, lenalidomid og dexamethason er indiceret, til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som er uegnede til autolog stamcelletransplantat.
Lægemiddelfirma	Sanofi
ATC-kode	L01FC02

### Sagsbehandling

Proces	16-ugers proces
Anmodning modtaget fra ansøger	4. juni 2026
Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden	8. juni 2026
Rådets anbefaling	2. juli 2026
Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)	2 uger og 2 dage (12 arbejdsdage) Der har været clock-stop i sagen fra den 24. juni til den 2. juli 2026, grundet processuelle forhold.
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende knoglemarvskræft



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

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 2. juli 2026



# Opsummering

## **Om Medicinrådets vurdering**

Medicinrådet har vurderet Isatuximab i kombination med bortezomib, lenalidomid og dexamethason (IsaBorLenDex) til behandling af patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft, der ikke er kandidater til højdosis kemoterapi (HDT) med stamcellestøtte.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Sanofi A/S.

## **Knoglemarvskræft**

Knoglemarvskræft (myelomatose) er på nuværende tidspunkt en uhelbredelig og livsforkortende sygdom. Der findes dog gode behandlingsmuligheder, der gør, at man kan bringe sygdommen i ro og leve med den i flere år. Sygdommen udgår fra knoglemarvens plasmaceller og kan påvirke en række forskellige organsystemer og kan medføre skeletdestruktion, nyrepåvirkning, blodmangel og svækket immunforsvar. Diagnosen stilles på baggrund af blod- og urinprøver, knoglemarvsundersøgelse og billeddiagnostik.

Knoglemarvskræft er den næsthøypigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark. Det anslås, at ca. 3.400 personer lever med sygdommen. Risikoen for at udvikle sygdommen stiger med alderen, og medianalderen ved diagnose er omkring 72 år. Der diagnosticeres årligt ca. 400 behandlingskrævende patienter i Danmark. Heraf er der ca. 280 patienter, der ikke er kandidater til HDT. Prognosen for patienter med knoglemarvskræft, der ikke er kandidater til HDT, er ikke opgjort særskilt. Prognosen for patienter med knoglemarvskræft, der er > 70 år, som er den patientgruppe, der bedst svarer til de patienter, som ikke er kandidater til HDT, har en 3-års overlevelse på 59 %, mens 5-års overlevelsen er 40 %.

## **Isatuximab i kombination med bortezomib, lenalidomid og dexamethason**

Isatuximab er et monoklonalt antistof rettet mod CD38. CD38 er et protein, der i særlig grad er udtrykt på plasmaceller. Ved at binde CD38 medfører isatuximab, at der opnås immunmedieret drab af tumorcellen ved antistofafhængig cellemedieret cytotoxicitet, fagocytose og komplementafhængig cytotoxicitet.

Isatuximab kan gives i forskellige kombinationer. Isatuximab i kombination med bortezomib, lenalidomid og dexamethason (IsaBorLenDex) er indikeret til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft, som er uegnede til HDT [1].

Isatuximab administreres som intravenøs infusion, og den anbefalede dosis er 10 mg/kg kropsvægt. Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.



### Nuværende behandling i Danmark

Standardbehandlingen består af følgende kombinationsbehandlinger:

- Bortezomib i kombination med lenalidomid og dexamethason (BorLenDex)
- Daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason (DarLenDex)
- Daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison (DarBorMelPred).

Medicinrådet har anbefalet alle tre kombinationer til denne patientgruppe, i hhv. Medicinrådets behandlingsvejledning (BorLenDex og DarBorMelPred, [2]) og Medicinrådets anbefaling af DarLenDex [3]. Medicinrådets behandlingsvejledning forventes opdateret i løbet af 2026. Herefter vil lægemiddelrekommandationen blive opdateret.

### Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af IsaBorLenDex er baseret på en direkte sammenligning med BorLenDex, baseret på det randomiserede, ublindede IMROZ-studie. For sammenligningerne med DarLenDex og DarBorMelPred er vurderingen baseret på to uforankrede indirekte analyser. Der er for disse analyser anvendt uforankrede *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC)-analyser baseret på individuelle patientdata fra IMROZ, matchet til populationskarakteristika fra de randomiserede, ublindede studier MAIA- og ALCYONE.

Data for overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS) er umodne med mange censurerede observationer, og medianen for OS er ikke nået for IsaBorLenDex og DarLenDex-armene i hhv. IMROZ og MAIA-studierne. HR for hhv. den direkte sammenligning med BorLenDex og de indirekte sammenligninger med DarLenDex og DarBorMelPred overlapper alle 1, hvilket betyder, at analyserne ikke viser statistisk signifikante forskelle imellem behandlingerne. Baseret på det nuværende datagrundlag kan det ikke konkluderes, at der er forskel på OS ved behandling med de fire behandlingskombinationer.

Medianen for PFS er ikke nået for IsaBorLenDex og var i IMROZ-studiet 54,3 måneder for BorLenDex, i MAIA-studiet 61,9 måneder for DarLenDex og i ALCYONE-studiet 37,3 måneder for DarBorMelPred. Median opfølgningstid varierer imellem studierne og er uddybet i afsnit 2.1. For alle studierne gælder, at der fortsat er et betydeligt antal censoringer før medianen. Estimer for PFS-raten ved 60 måneder er ligeledes påvirket af det umodne datagrundlag, men viser konsistente trends igennem opfølgningstiden, som indikerer, at flere patienter er i live ved hhv. 30 og 60 måneder ved behandling med IsaBorLenDex, se uddybning i afsnit 2.3.4. HR for hhv. den direkte sammenligning med BorLenDex og de indirekte sammenligninger med DarLenDex og DarBorMelPred viser, at IsaBorLenDex medfører længere PFS. Der er dog stor usikkerhed om resultaterne grundet det umodne data. Derfor vurderer Medicinrådet de estimerede HR med forbehold for det umodne datagrundlag. Medicinrådet vurderer dog, at IsaBorLenDex ift. effekt på PFS, på det nuværende datagrundlag, adskiller sig fra DarBorMelPred, som er den behandlingskombination med den korteste PFS.



Medicinrådet understreger, at der ikke er evidens for, at de givne forskelle i PFS vil betyde tilsvarende forskelle i OS ved længere opfølgningstid.

Der er flere patienter, der udvikler en uønsket hændelse  $\geq$  grad 3 i IsaBorLenDex-armen, men dette resulterer ikke i flere behandlingsophør. Dette kan dog være påvirket af, at studiet er ublindat. Bivirkningsprofilerne er forskellige for de inkluderede behandlingskombinationer.

Der er flere bivirkninger med dødeligt udfald for IsaBorLenDex, DarLenDex og DarBorMelPred end for BorLenDex.

### **Omkostningseffektivitet**

Medicinrådets analyser er cost-utility-analyser (CUA) baseret på en partitioned survival-model, hvor omkostningseffektiviteten af IsaBorLenDex sammenholdt med hhv. BorLenDex, DarLenDex og DarBorMelPred vurderes. Alle analyser omhandler førstelinjebehandling af patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft, som ikke er kandidater til HDT og er primært baseret på data fra IMROZ, MAIA og ALCYONE-studierne.

Der er væsentlig strukturel usikkerhed forbundet med resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse. Dette skyldes, at den sundhedsøkonomiske analyse bygger på et meget umodent datagrundlag med et højt antal censoreringer i halerne. Effekten af alle inkluderede behandlingskombinationer forventes overestimeret ift. forventningen i dansk klinisk praksis, og overførbareheden af effekten til dansk klinisk praksis er således meget usikkerhed. For sammenligning med DarLenDex og DarBorMelPred drives QALY-gevinsterne af insignifikante OS HR fra de indirekte sammenligninger. HR'erne er estimeret på baggrund af ikke-proportionelle hazarder, hvilket svækker validiteten af at anvende HR til estimering af QALY-gevinsten. Derudover er der for de anvendte HR meget brede konfidensintervaller, og således er der både en høj grad af strukturel usikkerhed og parameterusikkerhed forbundet med analysens resultater.

Resultatet af Medicinrådets analyse skal derfor tolkes i lyset af den underliggende strukturelle usikkerhed. Resultatet af Medicinrådets analyser viser, at de inkrementelle omkostninger mellem IsaBorLenDex og BorLenDex (tabel A) er ca. [REDACTED] DKK med en QALY-gevinst på ca. 0,34 QALY svarende til inkrementelle omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. For sammenligningen mellem IsaBorLenDex og DarLenDex (tabel B) er de inkrementelle omkostninger og QALY-gevinsten ca. [REDACTED] DKK og 0,29 QALY [REDACTED]. For sammenligningen mellem IsaBorLenDex og DarBorMelPred (tabel C) er de inkrementelle omkostninger ca. [REDACTED] DKK og QALY gevinsten 0,56 svarende til en ICER på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY.

Resultatet er - foruden de strukturelle usikkerheder om HR'ernes validitet - særligt følsomme overfor parameterusikkerhederne ved HR'erne:



- Ved sammenligning med BorLenDex varierer QALY-gevinsten fra -0,23 til 1,79, og ICER fra [redacted] til ca. [redacted], når øvre og nedre konfidensinterval for HR for OS og PFS anvendes.
- Ved sammenligning med DarLenDex varierer QALY-gevinsten fra -0,37 til 1,14, og ICER er ca. [redacted] til ca. [redacted], når øvre og nedre konfidensinterval for HR for OS og PFS anvendes.
- Ved sammenligning med DarBorMelPred varierer QALY-gevinsten fra -0,14 til 1,39, og ICER er [redacted] til ca. [redacted], når øvre og nedre konfidensinterval for HR for OS og PFS anvendes.

Endeligt er de tre ICERs meget følsomme overfor mindre ændringer i analysen, da den estimerede QALY-gevinst er relativt lille, herunder bl.a. ændringer i nytteværdier, dosering af isatuximab og behandlingsvarigheder.

**Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal**

	IsaBorLenDex	BorLenDex	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale QALY	6,56	6,23	0,34
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 9.775.744 Beregnet med SAIP [redacted]	

**Tabel B. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal**

	IsaBorLenDex	DarLenDex	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale QALY	6,56	6,28	0,29
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 1.873.882 Beregnet med SAIP [redacted]	

**Tabel C. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal**

	IsaBorLenDex	DarBorMelPred	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale QALY	6,56	6,01	0,56



Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)

Beregnet med AIP: 3.646.220 DKK

Beregnet med SAIP: [REDACTED]

### **Budgetkonsekvenser**

Medicinrådet præsenterer i denne sag ikke en budgetkonsekvensanalyse, da Medicinrådet er ved at opdatere behandlingsvejledningen og senere lægemiddelrekommandationen for behandling i første linje til patienter med knoglemarvskræft, som ikke er HDT-egne.

Den opdaterede lægemiddelrekommandation kommer til at afgøre fordelingen af, hvilke lægemidler som skal anvendes i første linje. Det er derfor ikke muligt at komme med et retvisende estimat for, hvordan budgetkonsekvenserne vil være, før lægemiddelrekommandation er opdateret.



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Baggrund .....</b>	<b>13</b>
1.1	Om vurderingen .....	13
1.2	Knoglemarvskræft.....	13
1.3	Isatuximab i kombination med bortezomib, lenalidomid og dexamethason (IsaBorLenDex).....	14
1.4	Nuværende behandling .....	15
<b>2.</b>	<b>Effekt og sikkerhed .....</b>	<b>16</b>
2.1	Litteratursøgning.....	16
2.2	Kliniske studier.....	16
2.2.1	IMROZ .....	17
2.2.2	ALCYONE .....	18
2.2.3	MAIA .....	18
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	18
2.3.1	Population.....	19
2.3.2	Intervention .....	24
2.3.3	Komparator .....	25
2.3.4	Effektmål .....	28
2.4	Sammenligning af effekt .....	28
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	28
2.4.2	Oversigt over effektestimater.....	29
2.4.3	Overall survival (OS).....	30
2.4.4	PFS.....	38
2.4.5	PFS2.....	45
2.4.6	Livskvalitet målt ved EORTC QLQ-C30.....	47
2.5	Sammenligning af sikkerhed .....	48
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....	52
<b>3.</b>	<b>Sundhedsøkonomisk analyse .....</b>	<b>52</b>
3.1	Analyseperspektiv.....	52
3.2	Model.....	53
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	55
3.3.1	Helbredsrelateret livskvalitet, anvendt til estimering af stadiespecifikke nytteværdier .....	55
3.3.2	Estimering af nytteværdier og fald i nytte grundet bivirkninger .....	57
3.4	Omkostninger .....	61
3.4.1	Lægemiddelomkostninger .....	61
3.4.2	Administrationsomkostninger .....	63
3.4.3	Monitoreringsomkostninger .....	63
3.4.4	Omkostninger til uønskede hændelser.....	64
3.4.5	Efterfølgende behandlinger .....	65



3.4.6	Patientomkostninger .....	68
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse .....	68
3.6	Resultater .....	69
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse .....	69
3.6.1.1	IsaBorLenDex sammenlignet med BorLenDex .....	69
3.6.1.2	IsaBorLenDex sammenlignet med DarLenDex .....	70
3.6.1.3	IsaBorLenDex sammenlignet med DarBorMelPred .....	71
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser .....	72
3.1	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse .....	77
<b>4.</b>	<b>Budgetkonsekvenser .....</b>	<b>79</b>
<b>5.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>80</b>
<b>6.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg .....</b>	<b>82</b>
<b>7.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>83</b>
<b>8.</b>	<b>Bilag .....</b>	<b>84</b>



### 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, bivirkninger 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](http://www.medicinraadet.dk). Se fagudvalgets sammensætning på side 82.



# Begreber og forkortelser

<b>BorLenDex:</b>	Bortezomib, lenalidomid og dexamethason
<b>DarLenDex:</b>	Daratumumab, lenalidomid og dexamethason
<b>DarBorMelPred:</b>	Daratumumab, bortezomib, melphalan, prednisolon
<b>DMSG:</b>	Dansk Myelomatose Studiegruppens
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EORTC:</b>	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)</i>
<b>EORTC QLQ-C30:</b>	<i>EORTC Quality of Life Questionnaire–Core 30 global health status and quality-of-life score (QLQ-C30)</i>
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>ESS:</b>	<i>Estimated sample size</i>
<b>HDT:</b>	Høj-dosis-terapi
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>ISS</b>	<i>The Multiple Myeloma International Staging System</i>
<b>IMWG:</b>	International Myeloma Working Group
<b>ITT:</b>	<i>Intention to treat</i>
<b>IsaBorLenDex:</b>	Isatuximab, bortezomib, lenalidomid og dexamethason
<b>MAIC:</b>	<i>Matching-adjusted-indirect-comparison</i>
<b>MAR:</b>	<i>Missing-at-random</i>
<b>MDE:</b>	Myeloma defining events
<b>MMRM:</b>	<i>mixed model for repeated measurements</i>
<b>NMA:</b>	Netværksmetaanalyse
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>



<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RDI</b>	Relativ dosis intensitet
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>
<b>QALY:</b>	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
<b>ICER:</b>	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
<b>AIP:</b>	Apotekernes indkøbspris
<b>SAIP:</b>	Sygehusapotekernes indkøbspris
<b>PSA:</b>	Probabilistisk følsomhedsanalyse



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet isatuximab i kombination med bortezomib, lenalidomid og dexamethason (IsaBorLenDex) til behandling af patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft, som ikke er kandidater til autolog stamcelle-transplantation (højdosis terapi, HDT).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed og omkostningseffektivitet og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Sanofi A/S, som fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 22. januar 2025.

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

## 1.2 Knoglemarvskræft

Knoglemarvskræft (myelomatose) er en uhelbredelig og livsforkortende sygdom. Der findes dog gode behandlingsmuligheder, der gør, at man kan bringe sygdommen i ro og leve med den i flere år. Sygdommen udgår fra knoglemarvens plasmaceller og kan påvirke en række forskellige organsystemer. Herunder skeletdestruktion, der kan vise sig ved brud på knoglerne, sammenfald af ryghvirvlerne og forhøjet kalk i blodet. Knoglemarvskræft fortrænger knoglemarvens raske væv, hvilket resulterer i et svækket immunforsvar og blodmangel. De syge plasmaceller producerer et ikke funktionelt antistof (m-komponent) og/eller dele heraf (frie lette kæder). De frie lette kæder kan aflejre sig i nyrerne, hvilket kan give nyresvigt. M-komponenten og de frie lette kæder kan måles i blod og urin og bruges til at stille diagnosen og følge sygdommens udvikling.

Knoglemarvskræft er den næst hyppigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark, hvor i alt ca. 3.400 patienter anslås at leve med sygdommen [4]. Risikoen for at få knoglemarvskræft stiger med alderen og forekommer lidt hyppigere hos mænd end hos kvinder [5]. Prævalensen er stigende, i takt med at prognosen er blevet bedre. Der diagnosticeres ca. 400 behandlingskrævende patienter om året i Danmark, og medianalderen for patienterne er ca. 72 år. Patientgruppen, der ikke er egnet til HDT-behandling, udgør ca. 2/3 af de behandlingskrævende nydiagnosticerede patienter, svarende til ca. 280 patienter årligt. Patienter, som ikke er egnet til HDT-behandling er som regel ældre end patienter, som er egnede til HDT. Median alderen for ikke HDT-egnede patienter er derfor højere end de 72 år for den samlede patientgruppe.

De seneste år er prognosen for patienter med knoglemarvskræft blevet gradvist forbedret, da der er kommet bedre behandlingsmuligheder. I Dansk Myelomatose Studiegruppens (DMSG) seneste årsrapport fra 2023 er 3-års overlevelsen opgjort til 81 %, 59 % og 69 % for henholdsvis yngre patienter (< 70 år), ældre patienter (> 70 år) og hele patientgruppen, hvor patientgruppen > 70 år bedst svarer til de patienter, som ikke er



kandidater til HDT. 5-års overlevelsen for patienter > 70 år er 40 %. I 2024 er også tilkommet nye behandlingsmuligheder i form af teclistamab og cilta-cel i 4. linje (og 2. linje i 2025), som forventes at påvirke prognosen positivt.

Knoglemarvskræft diagnosticeres ved blodprøver, urinprøve, knoglemarvsundersøgelse og CT-scanning af skelettet. De diagnostiske kriterier, som anvendes i Danmark, er anbefalet af International Myeloma Working Group (IMWG) [6]. Sygdommen er behandlingskrævende ved organpåvirkning, herunder skeletskade, nyrepåvirkning, forhøjet kalk i blodet og blodmangel (*myeloma defining events*, MDE-kriterier). Hos undergruppen, der endnu ikke har organpåvirkning, men har markant øget risiko for at udvikle dette inden for kort tid, bør behandling overvejes [5].

I kræftcellerne findes der en række forskellige kromosomforandringer (cytogenetiske afvigelser), der har betydning ift. prognosen, og hvordan lægemidlerne virker. På den baggrund opdeles sygdommen i højrisiko eller standardrisiko cytogenetik [2,4].

Ud over den cytogenetiske risikoprofil inddrages følgende faktorer i den prognostiske vurdering: *The Multiple Myeloma International Staging System* (ISS) og niveauet af laktatdehydrogenase. Alle faktorer inddrages for at vurdere, om patienten har en højrisikoprofil. I Danmark har risikoprofilen betydning ift. prognostisering og ved deltagelse i forskning, men anvendes ikke rutinemæssigt ved behandlingsvalg. Dette forventes at ændre sig i fremtiden.

### 1.3 Isatuximab i kombination med bortezomib, lenalidomid og dexamethason (IsaBorLenDex)

Isatuximab (Sarclisa) er et monoklonalt antistof rettet mod CD38. CD38 er et protein, der i særlig grad er udtrykt på plasmaceller og medvirker til produktionen af calcium-mobiliserende stof cADPR (cyklisk ADP-ribose). Ved at binde CD38 medfører isatuximab, at der opnås immunmedieret drab af tumorcellen ved antistofafhængig cellemedieret cytotoxicitet (ADCC), fagocytose (ADCP) og komplementafhængig cytotoxicitet (CDC).

Isatuximab kan gives i forskellige kombinationer, hvoraf kun IsaBorLenDex er indikeret til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft, som er uegnede til autolog stamcelletransplantat [1].

Derudover kan isatuximab gives sammen med pomalidomid og dexamethason til patienter med recidiverende og refraktær knoglemarvskræft efter mindst to tidligere behandlinger. Medicinrådet har ikke anbefalet denne behandling.

Derudover kan isatuximab gives sammen med carfilzomib og dexamethason til patienter med tidligere behandlet knoglemarvskræft. Medicinrådet har ikke anbefalet denne behandling.



Isatuximab administreres som intravenøs infusion og den anbefalede dosis er 10 mg/kg kropsvægt<sup>1</sup>. Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Se afsnit 2.2.2 for yderligere information om dosering.

Isatuximab er ikke et orphan drug jf. EMA, har ikke gennemgået en accelerated assessment i EMA og har ikke en betinget godkendelse i EMA.

## 1.4 Nuværende behandling

Ikke kandidater til HDT			Vurderes i MR
<u>bortezomib + lenalidomid + dexamethason</u>	<u>daratumumab + bortezomib + melphalan + prednison</u>	<u>daratumumab + lenalidomid + dexamethason*</u>	<u>isatuximab + bortezomib + lenalidomid + dexamethason</u>
	overvej	<u>lenalidomid + dexamethason</u>	

\*Daratumumab + lenalidomid + dexamethason er anbefalet af Medicinrådet til denne behandlingslinje, men den er endnu ikke indplaceret i lægemiddelrekommandationen.

**Figur 1-1. Overblik over mulige førstelinjebehandlinger til patienter, som ikke er kandidater til HDT.**

Nydiagnosticerede patienter inddeles overordnet i to patientgrupper, efter hvorvidt de er kandidater til HDT eller ej. Dette afgøres på baggrund af alder, almentilstand og komorbiditet. Patienter med knoglemarvskræft, som er yngre end 70 år og uden betydende komorbiditet, behandles med HDT, hvis de ønsker det. Patienter med behandlingskrævende knoglemarvskræft, som ikke er kandidater til HDT, tilbydes andre medicinske kombinationsbehandlinger [5], se Figur 1-1.

Ved knoglebrud, truende knoglebrud og medullært tværsnitssyndrom suppleres behandlingen med stråleterapi og/eller kirurgi. Behandlingen er ikke kurativ, så ud over forlænget overlevelse er målet med behandlingen at give patienterne bedst mulig livskvalitet.

Uafhængigt af, hvilken behandling patienten modtager i 1. linje, vil alle patienter på et tidspunkt få behandlingskrævende relaps (tilbagefald) og dermed behov for behandling i 2. linje. Årligt vil ca. 400 patienter med knoglemarvskræft modtage behandling i 1. linje og 320 i 2. linje [6]<sup>2</sup>, svarende til at 20 % ikke modtager 2. linjebehandling. Der findes ikke danske data for antallet af patienter, der vil modtage behandling i 3. linje, men i en stor europæisk real world-opgørelse modtog 38 % af patienterne behandling i 3. linje [7]. Ud fra dansk klinisk erfaring, er dette estimat er meget usikkert, da mere effektive behandlinger er taget i brug de seneste år, som ikke er afspejlet i opgørelsen og da ovenstående tal baserer sig på den samlede patientpopulation af HDT og ikke-HDT egnede.

<sup>1</sup> En subkutan formulering forventes godkendt af EMA primo 2026.

<sup>2</sup> Antallet af patienter, som modtog daratumumab brugt som proxy for anden linje behandling, da daratumumab på tidspunktet var anbefalet af Medicinrådet i anden linje.



## 2. Effekt og sikkerhed

### 2.1 Litteratursøgning

Der foreligger et fase 3-studie, der sammenligner IsaBorLenDex med BorLenDex [8].

Der findes ingen studier med direkte sammenligninger af IsaBorLenDex med de øvrige komparatorer (DarLenDex og DarBorMelPred), og derfor har ansøger udført en systematisk litteratursøgning med henblik på at lave en samlet netværksmetaanalyse (NMA) for indikationen. Litteratursøgningen er udført i henhold til Medicinrådets metodevejledning. Ansøger har efterfølgende vurderet, at en NMA ikke var forsvarlig at udføre metodisk (se afsnit 2.3.1) og derfor har ansøger udført uforankrede *matching-adjusted indirect comparison (MAIC)*-analyser for sammenligningerne med hhv. DarLenDex og DarBorMelPred med studier identificeret i litteratursøgningen.

### 2.2 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på studierne i Tabel 2-1.

Tabel 2-1. Studieoversigt

Studie- navn [NCT- nummer]	Population	Interven- tion	Kompara- tor	Effektmål	Anvendt i den sundheds- økon- omiske analyse
IMROZ [NCT03319 667]	Nyligt diagnostic erede patienter med multipel myeloma (NDMM), der er uegnede til HDT	Isatuximab i kombinati on med bortezomi b, lenalidomi d og dexametha son  (IsaBorLen Dex)	Bortezomi b, lenalidomi d og dexametha son  (BorLenDe x)	OS, PFS, Livskvalitet målt ved EORTC- QLQ-C30 og EQ-5D- 5L	<i>OS, PFS og EQ-5D-5L.</i>
MAIA [NCT02252 172]  [9,10]	Nyligt diagnostic erede patienter med multipel myeloma	Daratumu mab i kombinati on med lenalidomi d og	Lenalidomi d og dexametha son  (LenDex)	OS, PFS, Livskvalitet målt ved EORTC- QLQ-C30	<i>OS og PFS</i>



Studie- navn [NCT- nummer]	Population	Interven- tion	Kompara- tor	Effektmål	Anvendt i den sundheds- økon- miske analyse
	(NDMM), der er uegnede til HDT	dexametha- son  (DarLenDe- x)			
ALCYONE [NCT02195 479]	Nyligt diagnostic erede patienter med multipel myeloma (NDMM), der er uegnede til HDT	Daratumu mab i kombinati- on med bortezomi b, melphalan og prednison  (DarBorMe- IPred)	Bortezomi b, melphalan og prednison  (BorMelPr- ed)	OS, PFS, Livskvalitet målt ved EORTC- QLQ-C30	<i>OS og PFS</i>

### 2.2.1 IMROZ

IMROZ [8] er et aktivt kontrolleret, randomiseret og ublindt fase 3-studie, der undersøgte effekten af isatuximab i kombination med bortezomib, lenalidomid og dexamethason (IsaBorLenDex) sammenlignet med bortezomib, lenalidomid og dexamethason (BorLenDex) til patienter med nydiagnosticeret myelomatose, der var uegnede til HDT. 512 patienter blev screenet og 446 patienter blev randomiseret i et 3:2-forhold til IsaBorLenDex og BorLenDex. Det primære effektmål var PFS. Sekundære effektmål inkluderede OS, ORR og livskvalitet (EORTC QLQ-C30).

Patienterne blev stratificeret ift. geografi (Kina vs. Ikke-Kina), alder ( $\geq 70$  år vs.  $< 70$  år) og revised-ISS (Stadie 1 og 2 vs. Stadie 3 vs. uklassificeret).

I IMROZ-studiet overkrydsede 14 % af patienterne i BorLenDex-armen til IsaBorLenDex-armen.

Median opfølgningstid for den seneste dataopgørelse er 59,7 måneder.



### 2.2.2 ALCYONE

ALCYONE [11] er et aktivt kontrolleret, randomiseret og ublindet fase 3-studie, der undersøgte effekten af bortezomib, melphalan og prednison med eller uden daratumumab (BorMelPred og DarBorMelPred), hvor BorMelPred blev givet i 9 behandlingsserier af 6 ugers varighed, og daratumumab blev givet til sygdomsprogression. Patientgruppen var nydiagnosticerede myelomatose patienter, der var uegnede til HDT. 887 patienter blev screenet og 706 patienter blev randomiseret 1:1 til enten DarBorMelPred eller BorMelPred. Primært effektmål var PFS.

I ALCYONE modtog 8 % af patienterne i BorMelPred-armen daratumumab i efterfølgende behandlingslinje.

Median opfølgningstid for den seneste dataopgørelse af OS er 74,7 måneder.

### 2.2.3 MAIA

MAIA [10] er et aktivt kontrolleret, randomiseret og ublindet fase 3-studie, der undersøgte effekten af daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason (DarLenDex) over for LenDex indtil progression i patienter med nydiagnosticeret myelomatose, der var uegnede til HDT. 952 patienter blev screenet og 737 patienter blev randomiseret 1:1 til enten DarLenDex eller LenDex. Primært effektmål var PFS.

Crossover var tilladt. I MAIA modtog 21 % af patienterne i LenDex-armen daratumumab i efterfølgende behandlingslinje.

Median opfølgningstid for den seneste dataopgørelse er 64,5 måneder.

## 2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

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

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomiske analyse
<b>Popula- tion</b>	Nyligt diagnosticerede patienter med knoglemarvs-kræft, der er uegnede til HDT	Den danske population adskiller sig fra populationerne i de tre kliniske studier, da de generelt er ældre, med dårligere performance status og ISS. Alder og PS kan have betydning ift. om patienterne tåler behandlingen, mens ISS har betydning for patienternes prognose.	Medicinrådet anvender information vedr. ITT-populationen fra IMROZ-studiet.



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinerådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomiske analyse
<b>Intervention</b>	Isatuximab i kombination med bortezomib, lenalidomid og dexamethason	Interventionen er som forventet, baseret på produktresumeeet.	Medicinerådet anvender dosering og administrationsfrekvens som angivet i produktresumeeet og RDI fra IMROZ-studiet.
<b>Komparator</b>	BorLenDex DarLenDex DarBorMelPred	Medicinerådet har anbefalet de tre lægemiddelkombinationer til indikationen, som ansøger har inkluderet som komparator i ansøgningen. Jf. den gældende lægemiddelrekommandation [12] skal det billigste alternativ (BorLenDex) anvendes til mindst 60% af populationen. De resterende 40 % modtager enten DarLenDex eller DarBorMelPred.	Alle tre lægemiddelkombinationer kan anvendes i dansk klinisk praksis og derfor indgår alle kombinationerne i den sundhedsøkonomiske analyse.
<b>Effekt mål</b>	OS, PFS, SAE, Livskvalitet målt ved EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 og EQ-5D-5L	Medicinerådet anvender OS, PFS, SAE og livskvalitet målt ved EORTC QLQ-C30 og EQ-5D-5L.	Medicinerådet anvender OS, PFS, SAE og livskvalitet målt ved EQ-5D-5L

### 2.3.1 Population

Baselinekarakteristika fremgår af Tabel 2-3. Patientpopulationerne i studierne er forskellige på flere parametre, inkl. IIS-stadie, performance status (PS) og kreatinin clearance. De mest betydende faktorer ift. patienternes prognose og valg af behandling er IIS-stadie, cytogenetisk risiko og PS. I klinisk praksis er forskelle i type af knoglemarvskræft, dvs. IgG vs. non-IgG ikke betydende, så længe cytogenetisk risiko er sammenlignelig, hvilket er tilfældet imellem de tre studier.



I IMROZ-studiet (IsaBorLenDex), er der, sammenlignet med de øvrige studier:

- Flere patienter med PS 0-1
- Flere patienter, hvor der mangler oplysninger om cytogenetic risk status
- Flere patienter med normal nyrefunktion.

**Tabel 2-3. Baselinekarakteristika**

	IMROZ (IsaBorLenDex) (N = 265)	IMROZ (BorLenDex) (N = 181)	ALCYONE (DarBorMelPre d) (N = 350)	MAIA (DarLenDex ) (N = 368)
Median alder (år),	71,7	71,5	71,0	73,0
< 65 år	3 %	5 %	10 %	1 %
65-74 år	65-69: 28 % 70-74: 43 %	65-69: 28 % 70-74: 43 %	60 %	65-69: 20 % 70-74: 35 %
≥ 75 år	26 %	32 %	30 %	44 %
Mænd (%)	54	52	46	51
Etnicitet (%)				
Kaukasisk	73	72	85	NR
Andet	14	12	15	NR
Ukendt/ikke angivet	13	16	0	NR
R-ISS stadiet (%)				
I	66 (24,9)	35 (19,3)	NR	NR
II	163 (61,5)	123 (68,0)	NR	NR
III	27 (10,2)	17 (9,4)	NR	NR
ISS stadiet (%)				
I	34	26	20	27
II	41*	44	40	44
III	25	29	40	29



	IMROZ (IsaBorLenDe x) (N = 265)	IMROZ (BorLenDex) (N = 181)	ALCYONE (DarBorMelPre d) (N = 350)	MAIA (DarLenDex ) (N = 368)
ECOG PS (%)				
0–1	89	90	74	83
≥ 2	11	10	26	17
Cytogenetisk risiko (%)				
Høj	15	19	17	15
Standard	78	77	83	85
Ukendt	7	4	0	0
Gennemsnitlig tid fra diagnose til randomisering, måneder	2,03	1,82	0,82	1,4
Knoglemarvskræft type (%)				
IgG	65	64	41	61
non-IgG	35	36	59	39
Kreatin clearance (%)*				
< 60 ml/min	25	35	43	44
≥ 60 ml/min	75*	65	57	56
Gennemsnitlig LDH-niveau, IU/L	199,1	NR	NR	NR

\*Eksklusionskriterierne vedr. kreatinin clearance var for IMROZ, MAIA og ALCYONE hhv. <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, < 30 ml/min, og < 40 ml/min.

Virksomheden har udført en MAIC-analyse, hvor der tages højde for de observerede forskelle i de nævnte parametre, se afsnit 2.3.1. Dermed justeres patientkarakteristika fra IMROZ til at ligne patientpopulationerne for hhv. ALCYONE og MAIA.



I den uforankrede MAIC sammenligning mellem IsaBorLenDex og DarLenDex vægtes patienterne i IMROZ, således at deres patientkarakteristika for ISS, PS, cytogenetisk risiko og kreatin clearance svarer til patientpopulationen i MAIA-studiet, jf. Tabel 2-4. Vægtningen betyder, at den effektive stikprøvestørrelse svarer til 177 patienter svarende til en reduktion på 33 %.

**Tabel 2-4. Uvægtede og vægtede patientkarakteristika for sammenligningen mellem IsaBorLenDex og DarLenDex**

	<b>IMROZ (IsaBorLenDex)</b> Før vægtning (N = 265)	<b>IMROZ (IsaBorLenDex)</b> Efter vægtning (ESS = 177 [67%])	<b>MAIA (DarLenDex)</b> N = 368	<b>Absolut forskel mellem matchet populationer</b>
Median alder (år)	71,7	73,0	73,0**	0
Mænd (%)	54 %	56 %	51 %	5 %
Etnicitet (%)				
Kaukasisk	73 %	74 %	NR	NA
Andet	14 %	13 %	NR	NA
Ukendt/ikke angivet	13 %	13 %	NR	NA
Gennemsnitlig tid fra diagnose, måneder	2,0	2,0	1,4	0,6
Gennemsnitlig LDH-niveau, IU/L	199,1	198,1	NR	NA

\*De karakteristika som patientpopulationerne er blevet matchet på vises ikke, da de efter justeringen er ens. Der henvises til Tabel 2-3, for forskelle i patientpopulationerne mellem studierne.

I den uforankrede MAIC sammenligning mellem IsaBorLenDex og DarBorMelPred vægtes patienterne i IMROZ, således at deres patientkarakteristika for ISS, PS og cytogenetisk risiko svarer til patientpopulationen i ALCYONE-studiet, se Tabel 2-5. Vægtningen betyder, at den effektive stikprøvestørrelse svarer til 141 patienter svarende til en reduktion på 47 %.



**Tabel 2-5. Uvægtede og vægtede patientkarakteristika for sammenligningen mellem IsaBorLenDex og DarBorMelPred\***

	<b>IMROZ (IsaBorLenDex) Før vægtning (N = 265)</b>	<b>IMROZ (IsaBorLenDex) Efter vægtning (ESS = 141 [53%])</b>	<b>ALCYONE (DarBorMelPred) N = 350</b>	<b>Absolut forskel mellem matchet popula- tioner</b>
Median alder (år)	71,7	71,0	71,0	0
Mænd (%)	54 %	53 %	46 %	7 %
Etnicitet (%)				
Kaukasisk	73 %	66 %	85 %	9 %
Andet	14 %	20 %	15 %	5 %
Ukendt/ikke angivet	13 %	14 %	0 %	4 %
Gennemsnitlig tid fra diagnose, måneder	2,03	1,83	0,82	0,98
Kreatin clearance (%)				
< 60 ml/min	25 %	28 %	43 %	15 %
≥ 60 ml/min	75 %	72 %	57 %	15 %

\*De karakteristika som patientpopulationerne er blevet matchet på vises ikke, da de efter selektionen er ens. Der henvises til Tabel 2-3, for forskelle i patientpopulationerne mellem studierne.

### **Medicinrådets vurdering af population**

Den danske population, der ikke er egnet til HDT, har jf. klinisk erfaring, dårligere performance status, er ældre og en større andel af patienterne har dårlig nyrefunktion sammenlignet med studiepopulationerne i de tre kliniske studier. IIS-stadie er for hele den danske kohorte (dvs. inkl. de HDT egnede, som har bedre prognose end de ikke-HDT egnede patienter) tilsvarende ISS i IMROZ-studiet. Studiepopulationerne svarer dermed ikke til den samlede danske patientgruppe af ikke HDT-egnede, som også vil inkludere ældre patienter med dårlig almentilstand.

Dertil er tiden fra diagnose til randomisering længere i IMROZ-studiet end i ALCYONE-studiet, men det er ikke muligt at vurdere, hvor stor indvirkning dette har på overførbareheden af effekten til dansk klinisk praksis.



Medicinerådet gør opmærksom på, at de to vægtede populationer er matchet til forskellige studier og dermed adskiller sig fra hinanden. Som konsekvens er de prognostiske og effektmodificerende karakteristika forskellige i de to populationer og ydermere forskellige fra population i IMROZ-studiet.

PFS2, der anvendes som supplerende information, er baseret på ITT-populationen (dvs. den uvægtede population) fra IMROZ-studiet og der er dermed ikke effektestimater for de vægtede populationer. Data for helbredsrelateret livskvalitet og nytteværdierne i den sundhedsøkonomiske analyse er også baseret på ITT-estimater.

### 2.3.2 Intervention

Isatuximab dosering er 10 mg/kg kropsvægt. Dosering gives jf. produktresuméet [1] hver uge, 5 uger i træk i løbet af de første 42 dage (første cyklus). Derefter reduceres dosering til hver anden uge indtil cyklus 18 (ca. 16 måneder). Herefter reduceres behandlingsfrekvens til én gang hver fjerde uge. Behandling fortsættes indtil progression eller uacceptable bivirkninger.

**Tabel 2-6. dosering af isatuximab (IsaBorLenDex kombination) [1]**

Cyklus	Doseringsplan
Cyklus 1 (42 dages cyklus)	Dag 1, 8, 15, 22 og 29
Cyklus 2 til 4 (42 dages cyklus)	Dag 1, 15 og 29 (hver anden uge)
Cyklus 5 til 17 (28 dages cyklus)	Dag 1 og 15 (hver anden uge)
Cyklus 18 og derefter (28 dages cyklus)	Dag 1 (hver fjerde uge)

Isatuximab, bortezomib, lenalidomid og dexamethason blev givet under induktionsfasen (cyklus 1-4). I vedligeholdelsesfasen modtog patienterne lenalidomid og dexamethason. Den relative dosis intensitet (RDI) for isatuximab var i IMROZ-studiet 93,6. Den angivne RDI dækker kun over dosisreduktion eller dosis-afbrydelser, men rummer ikke pauseringer. Se yderligere information om BorLenDex dosering og administrationsfrekvens i afsnit 2.2.3.

#### Medicinerådets vurdering af intervention

Dosering og administrationsfrekvens er jf. produktresuméet og afspejler forventet dansk klinisk praksis. Der optimeres løbende på infusionstilgangen for isatuximab, hvilket primært er relevant ift. tidsforbruget forbundet med en behandling, se afsnit 3.4.2.



### 2.3.3 Komparator

Jf. afsnit 1.4 er flere mulige kombinationsbehandlinger, som kan anvendes til patientgruppen:

- BorLenDex
- DarBorMelPred
- DarLenDex

**Tabel 2-7. Oversigt over kombinationsbehandlinger, inkl. dosis, serier, RDI m.m.**

Behandling	Behandlings-serier	Dosis	Admin./serie	Længde af behandlingsserie	Relativ dosisintensitet (RDI)	Kilde
<b>IsaBorLenDex (IMROZ)</b>						
Isatuximab	Se Tabel 2-6	10,0 mg/kg IV	Se Tabel 2-6	Se Tabel 2-6	93,58%	
Bortezomib	Cyklus 1-4	1,3 mg/m <sup>2</sup> SC	8	42 dage	90,3 %	[8]
Lenalidomid	Cyklus 1-4	25 mg <sup>a</sup> PO	28	42 dage	77,7 %	
	Cyklus 5+	25 mg <sup>a</sup> PO	21	28 dage		
Dexamethason <sup>1,3</sup>	Cyklus 1-4 (< 75 år)	20 mg PO/IV	17	42 dage	83,5 %	
	Cyklus 1-4 (≥ 75 år)	20 mg PO/IV	9	42 dage		
	Cyklus 5+	20 mg PO/IV	4	28 dage		
<b>BorLenDex<sup>2</sup></b>						
Bortezomib	Cyklus 1-8	1,3 mg/m <sup>2</sup> SC	4	21	86,7	[8]



Behandling	Behandlings-serier	Dosis	Admin./serie	Længde af behand-lingsserie	Relativ dosisinten-sitet (RDI)	Kilde
Lenalidomid	Cyklus 1-8	25 mg PO	14	21	83,5	
	Cyklus 9+	25 mg PO	21	28		
Dexamethason <sup>3</sup>	Cyklus 1-8	20 mg PO	8	21	79,4	
	Cyklus 9+	40 mg PO	4	28		
<b>DarBorMelPred</b>						
Daratumumab	Serie 1	1800 mg	6	42	100 %	[3]
	Serie 2-9	1800 mg	2	42		
	Serie 10+	1800 mg	1	28		
Bortezomib	Serie 1	1,3 mg/m <sup>2</sup>	8	42	91,52 %	
	Serie 2-9	1,3 mg/m <sup>2</sup>	4	42	87,83 %	
Melphalan	Serie 1-9	9 mg/m <sup>2</sup>	4	42	92,96 %	
Prednison	Serie 1-9	60 mg/m <sup>2</sup>	4	42	97,40 %	
Dexamethason <sup>3</sup>	Serie 1	20 mg PO	6	42	NA	[13]
	Serie 2-9	20 mg PO	2	42		
	Serie 10+	20 mg PO	1	28		



Behandling	Behandlings-serier	Dosis	Admin./serie	Længde af behandlingsserie	Relativ dosisintensitet (RDI)	Kilde
<b>DarLenDex</b>						
Daratumumab	Cyklus 1-2	1.800 mg	4	28	100 %	[3]
	Cyklus 3-6	1.800 mg	2	28		
	Cyklus 7+	1.800 mg	1	28		
Lenalidomid	Alle cykler	25 mg	21	28	71,5 %	
Dexamethason <sup>3,4</sup>	Alle cykler	40 mg	4	28	76,8 %	

<sup>1</sup>Dexamethason gives i.v. på dagene med isatuximab-infusioner og oralt de andre dage. <sup>2</sup>\*RDI baseret på IMROZ-studiet. <sup>3</sup>Dexamethason administreres i dansk klinisk praksis i lavere dosis (20 mg) for patienter >75 år, men dette er ikke tilfældet i alle kliniske studier. Den sundhedsøkonomiske analyse anvender RDI for de respektive doser – eventuelle forskelle ift. klinisk praksis er ikke betydende ift. omkostninger. <sup>4</sup>De uger der gives daratumumab doseres dexamethason som 20 mg på dagen og 20 mg dagen efter. I de uger der ikke gives daratumumab er dosis 40 mg én gang.

### Medicinrådets vurdering af komparator

Komparator afspejler overordnet dansk klinisk praksis.

#### BorLenDex

Cykluslængder i IMROZ-studiet adskiller sig fra dansk klinisk praksis, men antallet af dage for induktionsfasen samt antallet af administrationer for bortezomib, lenalidomid og dexamethason er ens i IMROZ-studiet og i dansk klinisk praksis.

I IMROZ-studiet anvendes der forskellige doseringer af dexamethason baseret på patienternes alder, hvilket reflekterer dansk klinisk praksis. I den sundhedsøkonomiske analyse beregnes der doseringer jf. produktresuméet og RDI-estimer for IMROZ-studiet, som dermed tager højde for dette.

#### DarLenDex

Administration af DarLenDex anvendes som angivet i dansk klinisk praksis.

#### DarBorMelPred

Administration af DarBorMelPred anvendes som angivet i dansk klinisk praksis.

Der er forskelle i frekvens og cykluslængder for daratumumab i hhv. DarLenDex og DarBorMelPred kombinationerne.



### 2.3.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for PFS og OS i de komparative analyser.

Ansøger har indsendt data for helbredsrelateret livskvalitet fra IMROZ-studiet målt med instrumenterne EQ-5D-5L, *the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire–Core 30 global health status and quality-of-life score (QLQ-C30)* EORTC QLC-C30 og EORTC QLC-MY20 for IMROZ-studiet. For livskvalitetsopgørelser har ansøger ikke indsendt en komparativ analyse.

#### Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet anvender OS, PFS og data vedr. livskvalitet målt ved EQ-5D-5L og EORTC QLQ-C30. Medicinerådet anvender ikke livskvalitet målt ved EORTC QLQ-MY20, som er et livskvalitetsværktøj, som er udviklet specifikt til knoglemarvskræft, da det vægtes, at QLQ-C30 og EQ-5D-5L er anvendeligt på tværs af kræftformer.

Medicinerådet fremhæver at alle inkluderede studier er ublindede og derfor er der en risiko for, at livskvalitetsmålingerne er behæftet med bias.

Medicinerådet har anvendt PFS2 narrativt til at perspektivere effekten af lægemidlerne.

## 2.4 Sammenligning af effekt

### 2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

#### Ansøgers valg af analysemetode

##### IsaBorLenDex sammenlignet med BorLenDex

I sammenligningen mellem IsaBorLenDex og BorLenDex er analyserne baseret på data fra den direkte sammenligning i IMROZ-studiet, som har en median opfølgningstid på 59,7 måneder.

For at modellere effekten af de to behandlingsarme har ansøger testet, om der er proportionale hazarder mellem de to behandlingsarme ved brug af både log-cumulative hazard plot og Schoenfeld residual test. Ud fra disse metoder konkluderer ansøger, at antagelsen om proportionale hazarder ikke kan udelukkes. Ansøger anvender derfor proportionale hazard modeller til at estimere PFS og OS effekt for de to behandlingsarme.

##### IsaBorLenDex sammenlignet med hhv. DarLenDex og DarBorMelPred

I sammenligningerne mellem IsaBorLenDex og hhv. DarLenDex og DarBorMelPred har virksomheden undersøgt muligheden af, at foretage en netværksmetaanalyse. Virksomheden vurderer dog, at dette ikke er muligt grundet væsentlige forskelle i et centralt studie (SWOG S077), som forbinder IsaBorLenDex med de øvrige behandlingskombinationer.



Virksomheden anvender derfor uforankrede MAIC-analyser, hvor der anvendes individuelle patientdata fra IMROZ-studiet for at kunne matche patientkarakteristika til hhv. ALCYONE (DarBorMelPred) og MAIA (DarLenDex) studierne. De prognostiske faktorer, som indledningsvis blev anvendt til vægtningen, var alder, PS, IIS-stadie, cytogenetisk risiko, type af knoglemarvskræft (IgG vs. non-IgG) og kreatinin clearance (mål for nyrefunktion).

For sammenligningen med DarLenDex førte denne tilgang til en ESS på 177 patienter, svarende til 67 % af patienterne fra ITT-populationen.

For sammenligningen med DarBorMelPred førte ovenstående tilgang til en for lav ESS (36 patienter, svarende til 7,3 % af patienterne fra ITT-populationen) og virksomheden valgte derfor, at fjerne kreatinin clearance fra match'ningen. Dette ledte til en ESS på 141 patienter svarende til 53 % af den uvægtede population.

#### Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet er enig med virksomheden i de metodiske problemstillinger, og vurderer, at resultaterne af en samlet NMA ikke vil være metodisk valid. Medicinerådet vurderer, at der er inddraget de relevante parametre i MAIC'en og at de to effektive stikprøvestørrelser som MAIC-analyserne resulterer i, er acceptable for sammenligningerne. Medicinerådet er ved vurdering af effektestimater for sammenligningen med DarBorMelPred opmærksom på betydningen af ubalance i kreatinin clearance. Medicinerådet anvender ansøgers analysemetode til grundlag for vurderingen.

#### 2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 2-8. Direkte sammenligning IsaBorLenDex og BorLenDex

Effekt mål	IsaBorLenDex	BorLenDex	Forskel
OS	Median: Ikke nået	Median: Ikke nået	HR: 0,78 (99,97 % KI: 0,41; 1,48)
PFS	Median: Ikke nået	Median: 54,3 mdr. (95 % KI: 45,2; NR)	HR: 0,6 (98,5 % KI: 0,41; 0,88)
Livskvalitet (EORTC-QLQ-C30), gennemsnitlig ændring fra baseline	3,45 (95 % KI: 1,55; 5,40)	2,41 (0,24; 4,59)	1,04 (95 % KI - 1,19; 3,27)

%-sætterne for KI varierer imellem 99,97 % og 95 % baseret på test-hierarkiet.

**Table 2-9. Indirekte sammenligning IsaBorLenDex og DarLenDex**

Effekt mål	IsaBorLenDex	DarLenDex	Forskel
OS	Median: ikke nået	Median: ikke nået	1,3 mdr. (95 % KI: -2,6; 5,1). HR: 0,9 (95 % KI: 0,7 ; 1,2)
PFS	Median: ikke nået	Median: 61,7 mdr. (95 % KI: 54,8; Ikke nået)	4,3 mdr. (95% KI: -0,05; 8,5) HR: 0,7 (95 % KI: 0,6 ; 0,9)
Livskvalitet (EORTC-QLQ-C30), gennemsnitlig ændring fra baseline	3,45 (95 % KI: 1,55; 5,40)	IA	IA

Absolutte effektforskelle er hhv. restricted mean OS og PFS

**Table 2-10. Indirekte sammenligning IsaBorLenDex og DarBorMelPred**

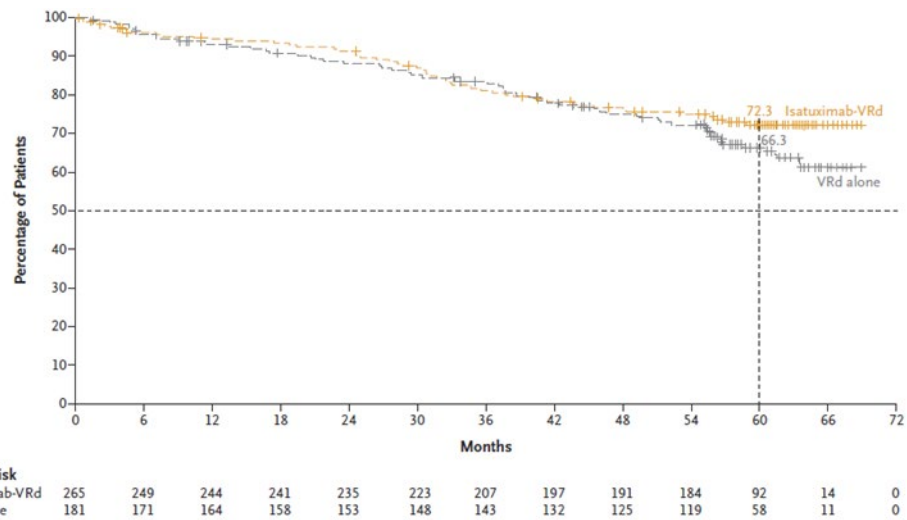
Effekt mål	IsaBorLenDex	DarBorMelPred	Forskel
OS	Median: ikke nået	Median: 82,7 mdr. 95 % KI (72,7; Ikke nået)	1,3 mdr. (95% KI: -3,0; 5,5) HR: 0,83 (95 % KI: 0,6 ; 1,1)
PFS	Median: ikke nået	Median: 37,3 mdr. 95 % KI (ikke signifikant)	10,9 mdr. (95% KI: 5,6; 15,7) HR: 0,52 (95 % KI: 0,4 ; 0,7)
Livskvalitet (EORTC-QLQ-C30), gennemsnitlig ændring fra baseline	3,45 (95 % KI: 1,55; 5,40)	IA	IA

Absolutte effektforskelle er hhv. restricted mean OS og PFS

### 2.4.3 Overall survival (OS)

#### IsaBorLenDex sammenlignet med BorLenDex

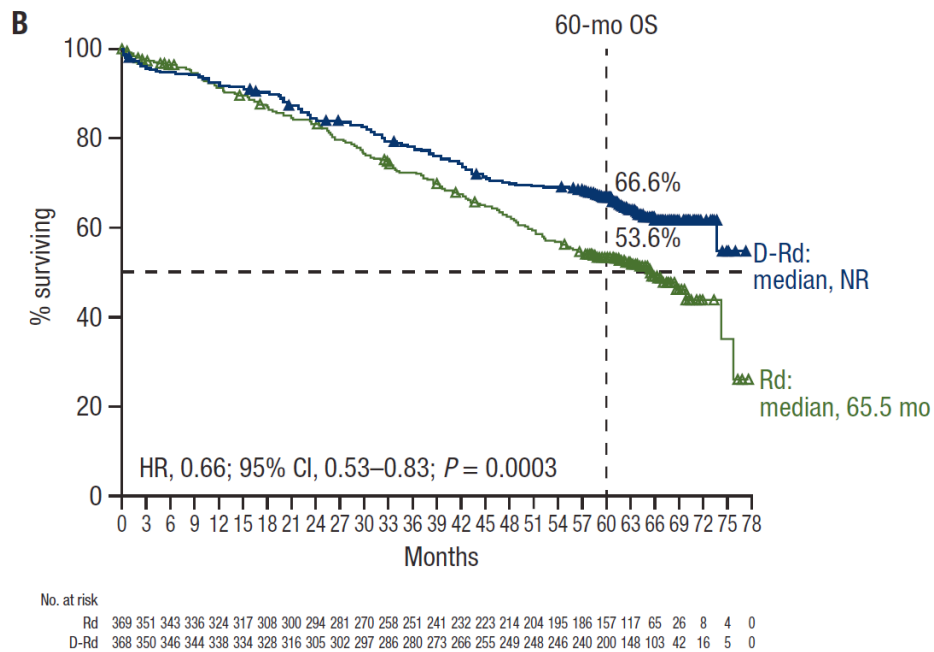
I IMROZ-studiet var den mediane OS ikke nået efter en median opfølgningstid på 59,7 måneder. Der var 69 dødsfald i IsaBorLenDex-armen og 59 i BorLenDex-armen. HR for død var 0,78 (99,97 % KI: 0,41 ; 1,48) for IsaBorLenDex sammenlignet med BorLenDex. Det blev estimeret, at OS ved 60 måneder er 72,3 % i IsaBorLenDex-armen og 66,3 % i BorLenDex-armen. Analysen ved dette tidspunkt er dog behæftet med væsentlig usikkerhed, da der er mange censureringer begyndende fra 54 måneder.



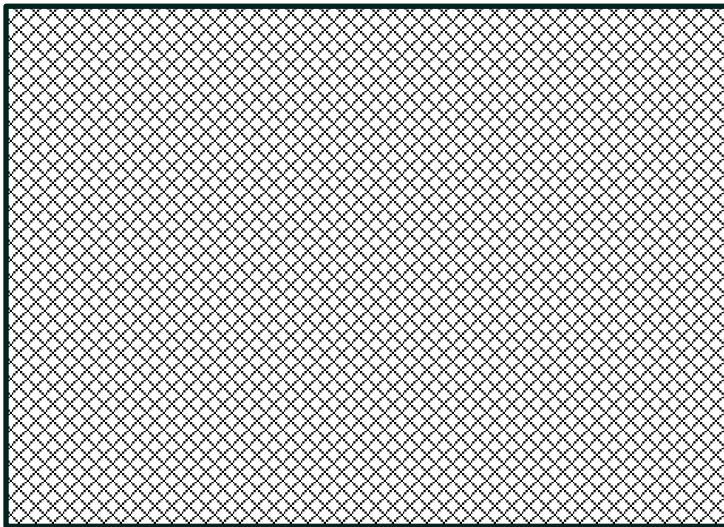
**Figur 2-1-1 OS Kaplan-Meier kurver, IMROZ-studiet for IsaBorLenDex (isatuximab-VRd) og BorLenDex (VRd)**

**IsaBorLenDex sammenlignet med DarLenDex**

OS data fra MAIA studiet er baseret på den seneste dataopgørelse med en median opfølgning på 64,5 måneder. Dette er en ny dataopgørelse ift. den der blev anvendt i Medicinrådets anbefaling vedr. DarLenDex [14].



**Figur 2-2. OS Kaplan-Meier kurver for DarLenDex (DRd) og LenDex (Rd), MAIA-studiet**



**Figur 2-3. OS Kaplan-Meier kurver for ITT-populationen IsaBorLenDex (IVRd\_unadjusted), vægtet IsaBorLenDex (IVRd\_adjusted) og DarLenDex (DRd)**

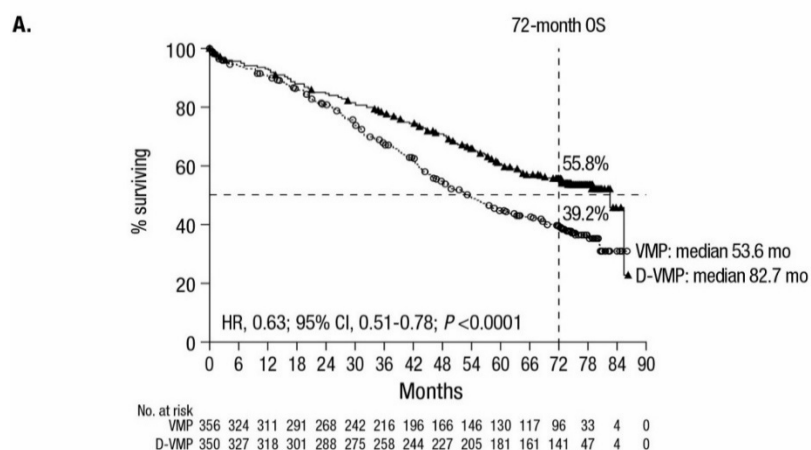
Median OS var ikke nået for hverken uvægtet eller vægtet IsaBorLenDex i IMROZ-studiet eller for DarLenDex i MAIA-studiet.

Der var 150 dødsfald i alt i DarLenDex-armen, ved en median opfølgningstid på 64,5 måneder. I ITT-populationen for IsaBorLenDex var der 69 dødsfald, hvilket i den vægtede analyse svarer til 55 dødsfald, ved en median opfølgningstid på 59,7 måneder.

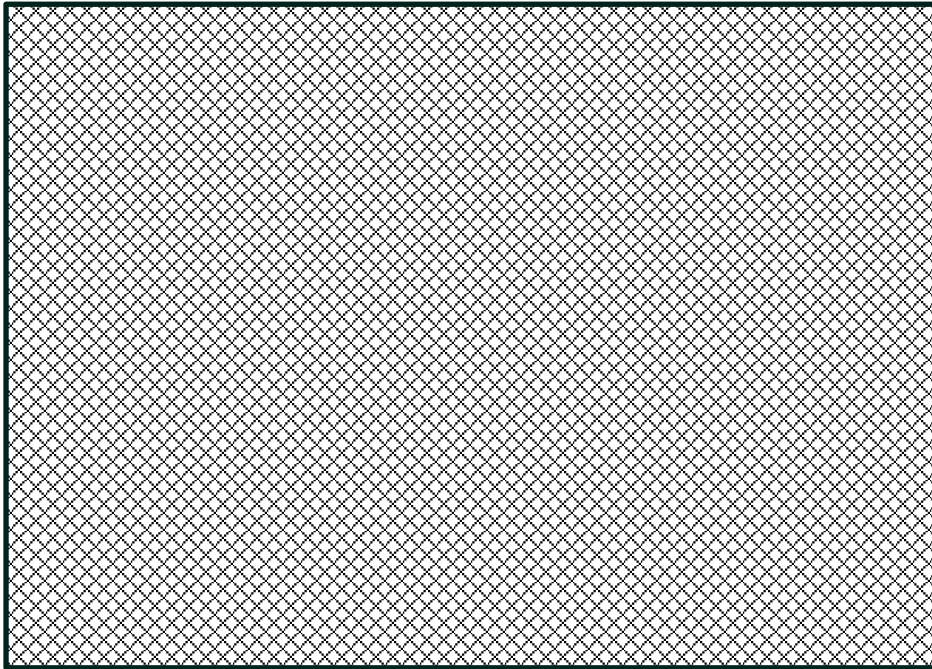
Hazard ratio (HR) for død for sammenligningen mellem IsaBorLenDex og DarLenDex var 0,91 (95 % KI: 0,7 ; 1,2)

Det blev estimeret, at OS ved 60 måneder var 66,6 % i DarLenDex-armen.

#### IsaBorLenDex sammenlignet med DarBorMelPred



**Figur 2-4. OS Kaplan-Meier kurve, ALCYONE-studiet ofr DarBorMelPred (DVMP) og BorMelPred (VMP)**



**Figur 2-5. OS Kaplan-Meier kurver for den uvægtede IsaBorLenDex (IVRd\_unadjusted), vægtede IsaBorLenDex (IVRd\_adjusted) og DarBorMelPred (DVMP) populationerne**

Median OS var ikke nået for hverken uvægtede eller vægtede IsaBorLenDex-arm fra IMROZ-studiet. Median OS for patienter der modtog DarBorMelPred i ALCYONE-studiet var 82,7 mdr. 95 % KI (72,7;NR).

Der var 153 dødsfald i DarBorMelPred-armen, ved en median opfølgningstid på 74,7 måneder. I den uvægtede population for IsaBorLenDex var der 69 dødsfald mens der for den vægtede population var 44 dødsfald, ved en median opfølgningstid på 59,7 måneder.

Hazard ratio (HR) for død for sammenligningen mellem IsaBorLenDex og DarBorMelPred var HR: 0,83 (95 % KI: 0,6 ; 1,1).

Det blev estimeret, at OS ved 60 måneder var 64,9 % i DarBorMelPred-armen.

#### **Medicinerådets vurdering af OS**

OS data er umodne med få events. HR for hhv. den direkte sammenligning med BorLenDex og de indirekte sammenligninger for DarLenDex og DarBorMelPred har brede konfidensintervaller og overlapper alle 1, hvormed der er betydelig usikkerhed om effekten. Baseret på det nuværende datagrundlag kan det ikke konkluderes, at der er forskel på OS mellem Isa og de øvrige tre behandlingskombinationer.

#### **Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse**

For at estimere den gennemsnitlige overlevelse og de gennemsnitlige omkostninger forbundet med at anvende de forskellige behandlingskombinationer, er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede OS-data, da opfølgningstiden i studierne er kortere end den relevante tidshorisont.



På trods af, at Medicinrådet vurderer, at der ikke kan påvises forskelle i OS på tværs af behandlingskombinationerne, anvendes forskellige ekstrapoleringskurver for OS for hver af behandlingskombinationerne. Denne tilgang muliggør, at Medicinrådet kan undersøge usikkerheden vedrørende OS-estimerne.

#### *Sammenligning med BorLenDex*

Ansøger har anvendt OS-data fra IMROZ-studiet til at ekstrapolere OS for henholdsvis IsaBorLenDex og BorLenDex

Baseret på argumenter vedrørende både intern (statistisk og visuelt fit) og ekstern validitet (klinisk plausibilitet) har ansøger valgt at fremskrive OS-data med en generaliseret gammafordeling i begge behandlingsarme. Ansøger vurderer, på baggrund af log-kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualer, at det ikke kan afvises, at der er proportionale hazards (se figurer i ansøgningen, Appendix D). Ansøger fremskriver derfor OS-data med en samlet model.

Ansøger har sammenlignet den generaliserede gamma-fordeling med seks andre parametriske fordelinger (log-normal-fordeling, gamma, eksponentiel, log-logistisk, Weibull og Gompertz). Ansøgers valgte OS-kurver for IsaBorLenDex og BorLenDex er præsenteret i Bilag, Figur 8-1.

#### *Sammenligning med DarLenDex og DarBorMelPred*

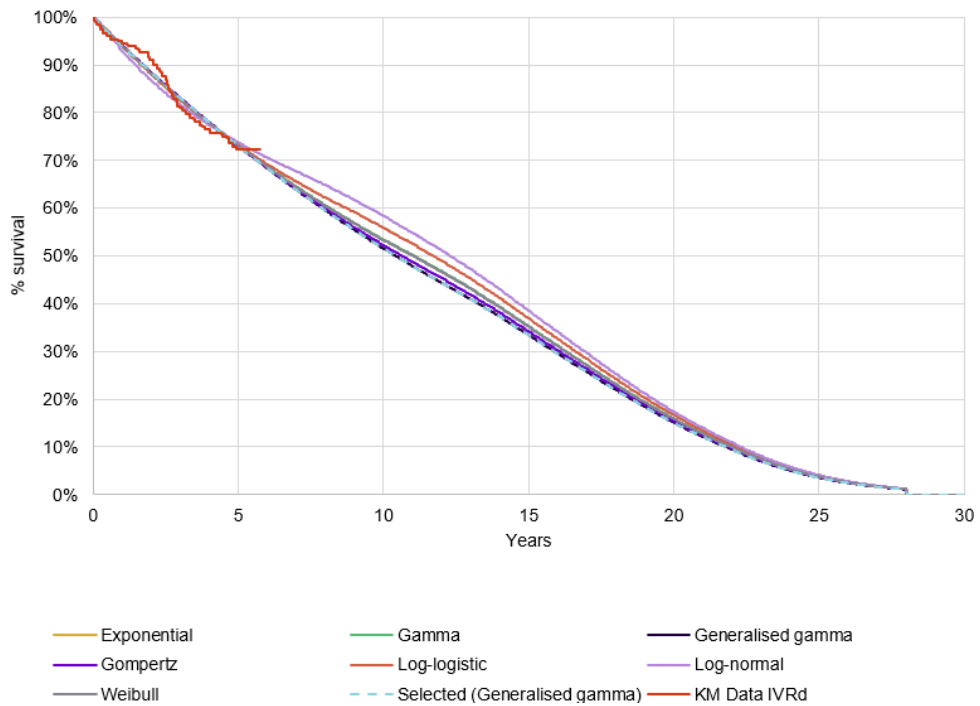
For sammenligningerne mellem IsaBorLenDex og hhv. DarLenDex og DarBorMelPred anvender ansøger hazard-ratioen fra de indirekte sammenligninger sammen med ekstrapolationsmodellen for IsaBorLenDex-armen til at modellere effekten af DarLenDex og DarBorMelPred. Ansøger antager, at der er proportionale hazarder mellem IsaBorLenDex og hhv. DarLenDex og DarBorMelPred. De anvendte HR er 1,10 [95 % KI, 0,85;1,45] for DarLenDex og 1,21 [95 % KI, 0,93;1,60] for DarBorMelPred. Ansøgers ekstrapoleringskurver for OS for DarLenDex og DarBorMelPred er vist i bilag hhv. Figur 8-2 og Figur 8-3.

#### **Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for OS**

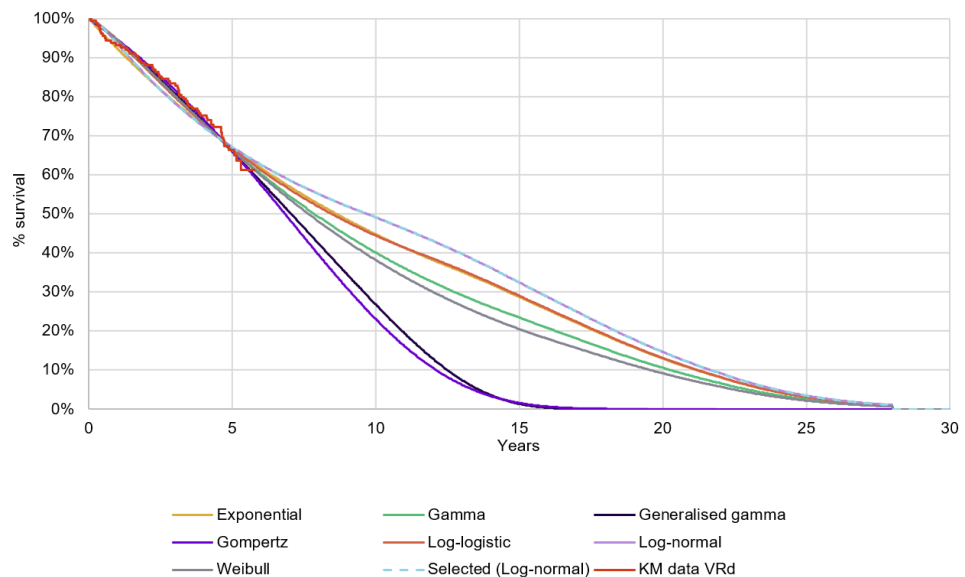
Medicinrådet vurderer, at ansøgers antagelse om proportionale hazards ikke er rimelig, hverken for sammenligningerne mellem IsaBorLenDex og hhv. BorLenDex, DarLenDex og DarBorMelPred baseret på log-kumulative hazard plottene og plottene for Schoenfeld-residualer (se figurer i ansøgningen, Appendix D). Det er derfor tvivlsomt, at den relative forskel mellem hazards vil være konstant over hele modellens tidshorisont.

#### *Sammenligning med BorLenDex*

For OS-ekstrapoleringerne for IsaBorLenDex og BorLenDex ændrer Medicinrådet derfor tilgangen, så behandlingskombinationerne fittes separat på baggrund af overlevelsedata fra IMROZ-studiet. Kaplan-Meier-estimer for IsaBorLenDex-armen og de mulige parametriske fordelinger er præsenteret i Figur 2-6, mens de tilsvarende kurver for BorLenDex er præsenteret i Figur 2-7.



**Figur 2-6. Kaplan-Meier-estimer for OS for IsaBorLenDex i IMROZ-studiet samt forskellige ekstrapoleringskurver korrigeret for baggrundsdelighed.**



**Figur 2-7. Kaplan-Meier-estimer for OS for BorLenDex i IMROZ-studiet samt forskellige ekstrapoleringskurver korrigeret for baggrundsdelighed.**

Medicinerådet har valgt den generaliserede gamma-fordeling for IsaBorLenDex, og log-normalfordelingen er valgt for BorLenDex. Valget af fordelinger er valgt ud fra, at forskellen mellem behandlingsarmene er mindst muligt, da Medicinerådet ud fra det



nuværende relativt umodne datagrundlag vurderer, at det ikke kan konkluderes, at der er forskel på OS ved behandling med de fire behandlingskombinationer.

I den seneste årsrapport for DMSG fra 2023 er 5-års overlevelsen for ældre patienter på nuværende standardbehandling (> 70 år) 40 %. For de kliniske studier varierer andelen af patienter, som fortsat er i live efter 5 års behandling mellem ca. 67 – 72 % (som gennemgået i afsnit 2.3.3). 5-års overlevelsen ved valg log-normal fordelingen for BorLenDex er ca. 67 % og ca 73% for IsaBorLenDex ved valg af den generaliserede gamma-fordeling. Disse estimater er således markant højere end forventningen i dansk klinisk praksis, og derfor er der en stor risiko for, at effekten for komparator overestimeres i den sundhedsøkonomiske analyse. Da der ikke findes kliniske studier, der i højere grad afspejler erfaringerne fra dansk klinisk praksis, har Medicinrådet ikke mulighed for at anvende en mere plausibel fordeling i den sundhedsøkonomiske analyse.

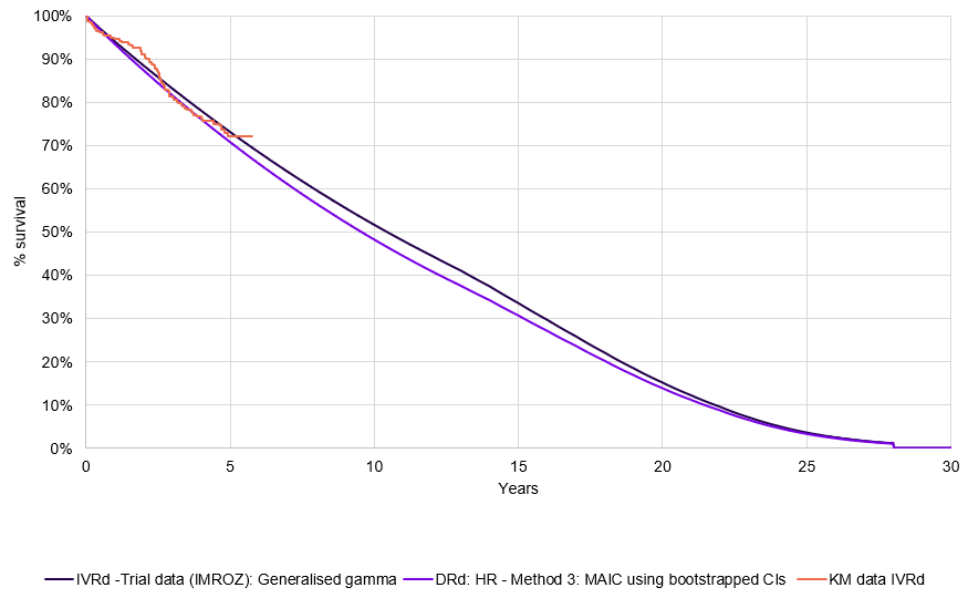
For sammenligningen mellem IsaBorLenDex og BorLenDex udføres følsomhedsanalyser, hvor hazard-ratioen, nedre- og øvre konfidensinterval fra den direkte sammenligning i IMROZ-studiet anvendes samt 1, hvor effekten af BorLenDex modelleres ved brug af ekstrapolationsmodellen for IsaBorLenDex-armen. Denne tilgang er i modstrid med Medicinrådets hovedanalyse, men er alligevel inkluderet for at belyse usikkerhederne i sammenligningen

#### *Sammenligning med DarLenDex og DarBorMelPred*

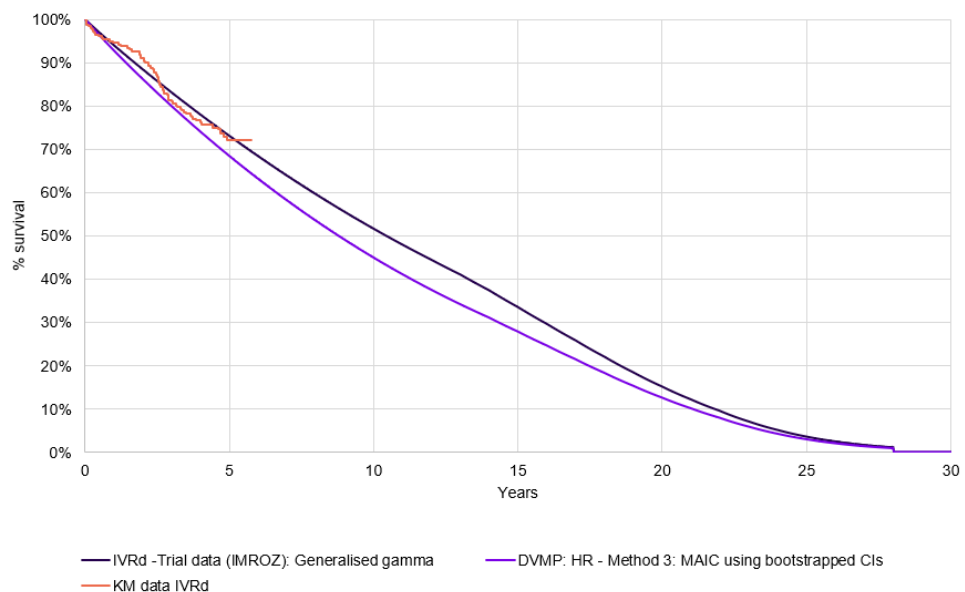
For sammenligningerne mellem IsaBorLenDex og hhv. DarLenDex og DarBorMelPred anvender Medicinrådet ansøgers tilgang, som baserer sig på antagelsen om, at proportionale hazarder er opfyldt. Dette er på trods af, at Medicinrådet ikke vurderer, at antagelsen er opfyldt. De anvendte OS-kurver for DarLenDex og DarBorMelPred er præsenteret i hhv. Figur 2-8 og Figur 2-9.

Dette resulterer i modellerede 5-års rater for DarLenDex og DarBorMelPred på hhv. 70 % og 68 %. Som for BorLenDex og IsaBorLenDex vurderes dette at være markant højere end forventningen i dansk klinisk praksis, og der er således en stor risiko for, at effekten for DarLenDex og DarBorMelPred er overestimeret i den sundhedsøkonomiske analyse. Da den modellerede OS-gevinst mellem behandlingsarmene er bestemt af størrelsen af HR, vurderer Medicinrådet, at tilgangen er den mest retvisende tilgang til at analysere OS-forskellen mellem IsaBorLenDex og hhv. DarLenDex og DarBorMelPred på baggrund af eksisterende tilgængelige evidens.

Medicinrådet udfører følsomhedsanalyser, hvor punkttestimatet for HR ændres til at være hhv. den øvre og den nedre grænse af konfidensintervallet.



**Figur 2-8. De anvendte OS-kurver for DarLenDex og IsaBorLenDex i Medicinrådets hovedanalyse, samt den uvægtede Kaplan-Meier kurve for IsaBorLenDex**



**Figur 2-9. De anvendte OS-kurver for DarBorMelPred og IsaBorLenDex i Medicinrådets hovedanalyse, samt den uvægtede Kaplan-Meier kurve for IsaBorLenDex**

De estimerede HR overlapper 1 med et bredt konfidensinterval, hvilket giver usikkerhed om, hvorvidt IsaBorLenDex er medfører en bedre, samme eller dårligere overlevelse sammenlignet med DarLenDex og DarBorMelPred. Medicinrådet udfører følsomhedsanalyser, hvor punkttestimatet for HR ændres til at være hhv. den øvre og den nedre grænse af konfidensintervallet.

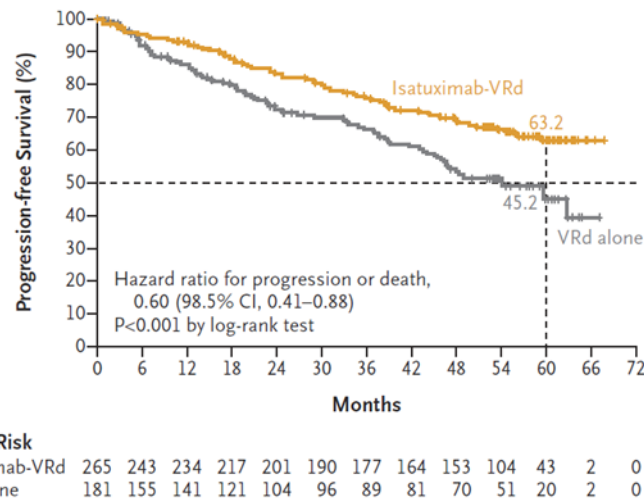


#### 2.4.4 PFS

PFS er defineret som tiden fra randomisering til sygdomsprogression eller død. PFS ved knoglemarvskræft er defineret i henhold til IMWG-kriterierne og kan måles enten ved biokemiske målinger, ved udvikling i knoglelæsioner eller plasmacytoma (tumor bestående af plasmaceller), nyrepåvirkning, blodmangel eller forhøjet calcium.

##### IsaBorLenDex sammenlignet med BorLenDex

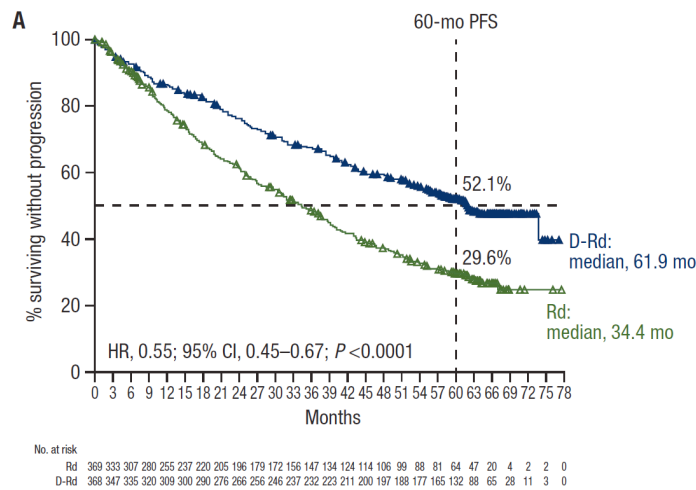
I IMROZ-studiet blev median PFS i IsaBorLenDex-armen ikke nået. I BorLenDex-armen blev median PFS estimeret til 54,3 måneder (95 % KI 45,2 ; NR). Den estimerede PFS-rate var 63,2 % for IsaBorLenDex sammenlignet med 45,2 % for BorLenDex efter 60 måneder. Der var 84 tilfælde af progression ud af 265 i IsaBorLenDex-armen og 78 tilfælde ud af 181 i BorLenDex-armen. HR for PFS var 0,60 (98,5 % KI 0,41 ; 0,88).



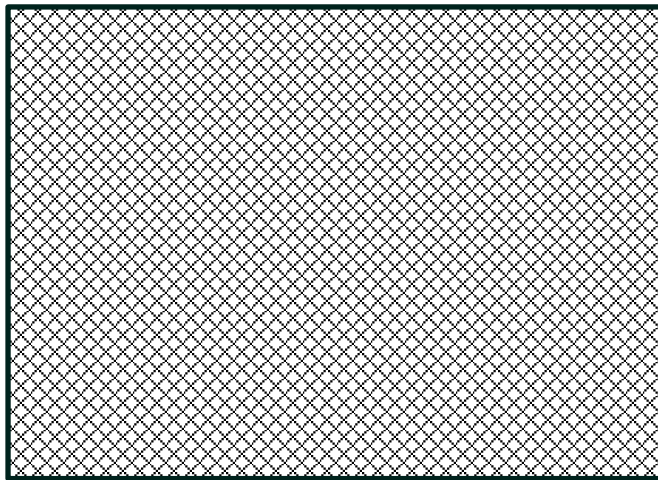
Figur 2-10. PFS Kaplan-Meier kurve, IMROZ-studiet for IsaBorLenDex (Isatuximab-VRd) og BorLenDex (VRd)

##### IsaBorLenDex sammenlignet med DarLenDex

PFS data fra MAIA studiet er baseret på den seneste dataopgørelse med en median opfølgning på 64,5 måneder. Dette er en ny dataopgørelse ift. den der blev anvendt i Medicinrådets anbefaling vedr. DarLenDex [14].



**Figur 2-11. PFS Kaplan-Meier kurve, MAIA-studiet for DarLenDex (D-Rd) og LenDex (Rd)**



**Figur 2-12. PFS Kaplan-Meier kurver for ITT-populationen IsaBorLenDex (IVRd\_unadjusted), vægtet IsaBorLenDex (IVRd\_adjusted) og DarLenDex (DRd)**

Median PFS var ikke nået i IMROZ-studiet. Median PFS for DarLenDex var 61,9 måneder.

Der var 178 tilfælde af progression i DarLenDex-armen, ved en median opfølgningstid på 64,5 måneder. I ITT-populationen for IsaBorLenDex var der 84 tilfælde af progression hvilket i den vægtede analyse svarer til 55 tilfælde af progression, ved en median opfølgningstid på 59,7 måneder.

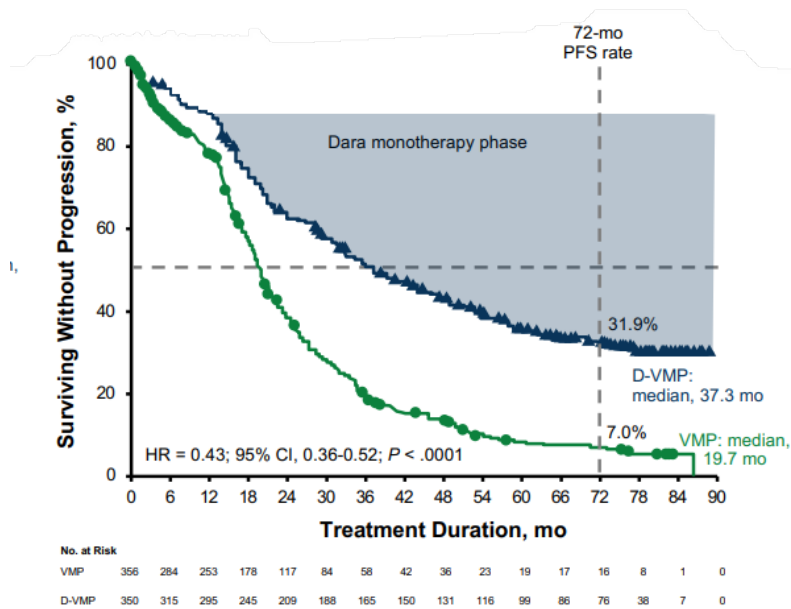
Hazard ratio (HR) for PFS var HR: 0,74 (95 % KI: 0,6 ; 0,9).

I DarLenDex-armen var den estimerede PFS-rate 51 % ved 60 måneder. I den vægtede population var PFS-raten ved 60 måneder 61,2 %-point.

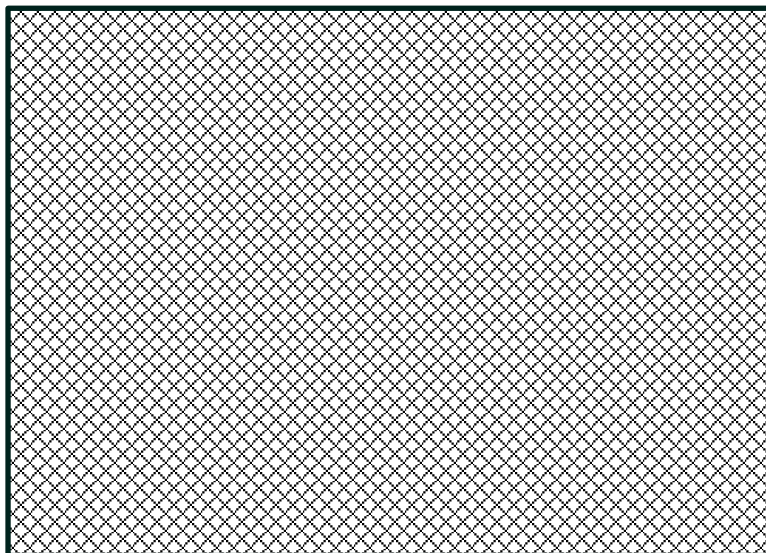


### IsaBorLenDex sammenlignet med DarBorMelPred

PFS-data fra ALCYONE-studiet er baseret på den seneste dataopgørelse med en median opfølgning på 75,7 måneder. Dette er en ny dataopgørelse ift. den der blev anvendt i Medicinrådets anbefaling vedr. DarLenDex.



Figur 2-13. PFS Kaplan-Meier kurve, ALCYONE-studiet for DarBorMelPred (DVMP) og BorMelPred (VMP)



Figur 2-14. PFS Kaplan-Meier kurver for ITT-populationen IsaBorLenDex (IVRd\_unadjusted), vægtet IsaBorLenDex (IVRd\_adjusted) og DarBorMelPred

Median PFS var ikke nået i IMROZ-studiet. Median PFS for DarBorMelPred var 37,3 måneder.



Der var 181 tilfælde af progression i DarBorMelPred-armen, ved en median opfølgningstid på 74,7 måneder. I ITT-populationen for IsaBorLenDex var der 84 tilfælde af progression, hvilket i den vægtede population svarer til 49 tilfælde af progression, ved en median opfølgningstid på 59,7 måneder.

Hazard ratio (HR) for PFS var HR: 0,52 (95 % KI: 0,4 ; 0,7).

I DarBorMelPred-armen var den estimerede progressionsrate 34,4 % ved 60 måneder. For den vægtede population var PFS-raten ved 60 måneder 58,7 % for IsaBorLenDex.

### **Medicinrådets vurdering af PFS**

Medicinrådet vurderer, at PFS-data er umodne Medianen for PFS er ikke nået for IsaBorLenDex og var i IMROZ-studiet 54,3 måneder for BorLenDex, i MAIA-studiet 61,9 måneder for DarLenDex og i ALCYONE-studiet 37,3 måneder for DarBorMelPred. For alle studierne gælder, at der fortsat er et betydeligt antal censoreringer før medianen. Estimerer for PFS-raten ved 60 måneder er ligeledes påvirket af det umodne datagrundlag, men viser konsistente trends igennem opfølgningstiden, som indikerer, at flere patienter er i live ved hhv. 30 og 60 måneder ved behandling med IsaBorLenDex. HR for hhv. den direkte sammenligning med BorLenDex og de indirekte sammenligninger med DarLenDex og DarBorMelPred viser, at IsaBorLenDex medfører længere PFS. Der er dog stor usikkerhed om resultaterne grundet det umodne data. Derfor vurderer Medicinrådet de estimerede HR med forbehold for det umodne datagrundlag. Medicinrådet vurderer, at resultaterne for PFS-forskellene mellem IsaBorLenDex og de øvrige behandlingskombinationer er behæftet med væsentlig usikkerhed grundet det umodne datagrundlag og derfor skal vægtes med en del forbehold som betyder, at evt. forskelle ikke nødvendigvis er klinisk betydende. Medicinrådet vurderer dog, at IsaBorLenDex ift. effekt på PFS, på det nuværende datagrundlag, adskiller sig fra DarBorMelPred, som er den behandlingskombination med den korteste PFS. Medicinrådet understreger, at der ikke er evidens for, at de givne forskelle i PFS vil betyde tilsvarende forskelle i OS, ved længere opfølgningstid.

### **Ekstrapolering af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse**

For at estimere den gennemsnitlige progressionfri overlevelse for de forskellige behandlingskombinationer, er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede PFS-data, da opfølgningstiden i studierne er kortere end den relevante tidshorisont.

Ansøger vurderer, på baggrund af log-kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualer, at ikke kan afvises, at der er proportionale hazards for alle sammenligningerne (se figurer i ansøgningen, Appendix D). Ansøger fremskriver derfor PFS-data med samlede modeller for sammenligningerne mellem IsaBorLenDex og hhv. BorLenDex, DarLenDex og DarBorMelPred.

#### *Sammenligning med BorLenDex*

Baseret på argumenter vedrørende både intern (statistisk og visuelt fit) og ekstern validitet (klinisk plausibilitet) har ansøger valgt at fremskrive PFS-data med en gammafordeling i begge behandlingsarme. Ansøger har sammenlignet gamma-fordeling med seks andre parametriske fordelinger (log-normal-fordeling, den generaliserede



gamma, eksponentiel, log-logistisk, Weibull og Gompertz). Ansøgers valgte PFS-kurver for IsaBorLenDex og BorLenDex kan ses i Bilag, Figur 8-4.

#### *Sammenligning med DarLenDex og DarBorMelPred*

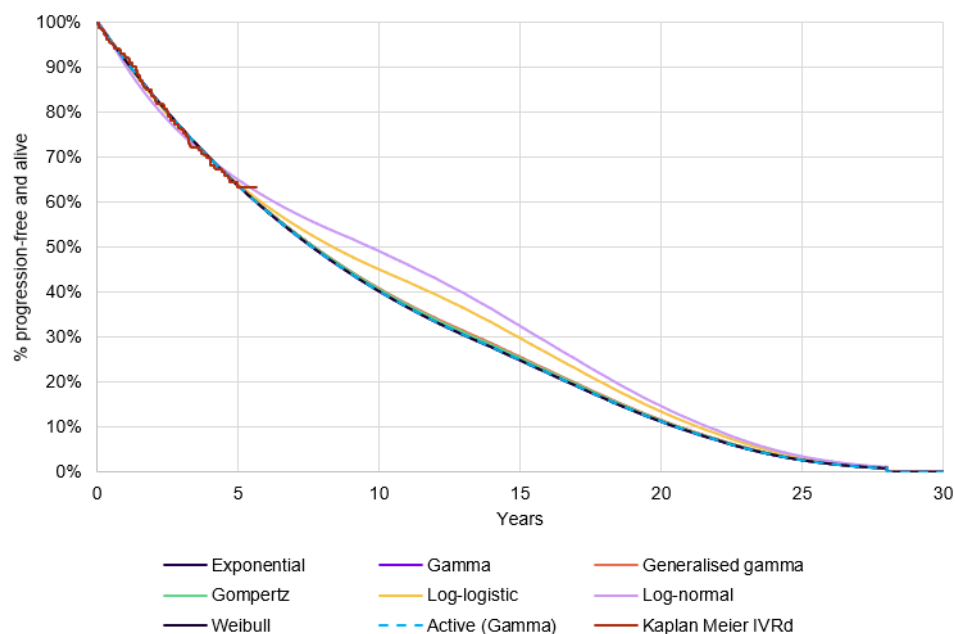
For sammenligningerne med DarLenDex og DarBorMelPred anvendes hazard-ratioen for PFS fra de indirekte sammenligninger sammen med ekstrapolationsmodellen for IsaBorLenDex-armen til at modellere PFS for DarLenDex og DarBorMelPred. De anvendte HR er 1,34 [1,04;1,79] for DarLenDex-sammenligningen og 1,94 [1,51;2,58] for DarBorMelPred-sammenligningen. Ansøgers ekstrapoleringskurver for PFS-kurver for DarLenDex og DarBorMelPred er præsenteret i Bilag, Figur 8-5 og Figur 8-6.

#### **Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS**

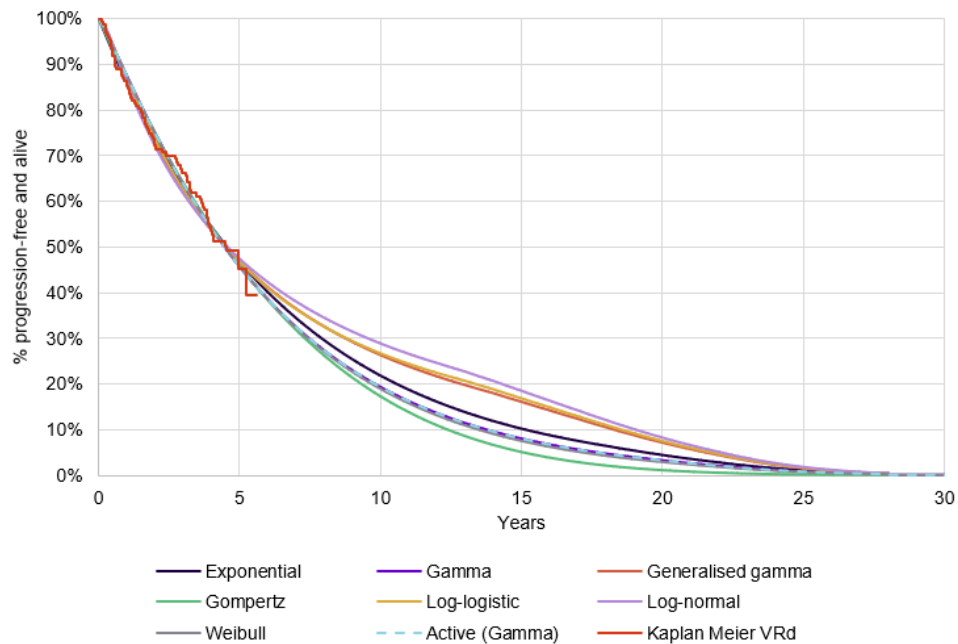
Medicinrådet vurderer, at ansøgers antagelse om proportionale hazards ikke er rimelig, hverken for sammenligningerne mellem IsaBorLenDex og hhv. BorLenDex, DarLenDex og DarBorMelPred baseret på log-kumulative hazard plottene og plottene for Schoenfeld-residualer (se figurer i ansøgningen, Appendix D). Det er derfor tvivlsomt, at den relative forskel mellem hazards vil være konstant over hele modellens tidshorisont

#### *Sammenligning med BorLenDex*

For PFS-ekstrapoleringerne for IsaBorLenDex og BorLenDex ændrer Medicinrådet derfor tilgangen, så behandlingskombinationerne fittes separat på baggrund af de observerede PFS-data fra IMROZ-studiet. Kaplan-Meier-estimer for PFS for IsaBorLenDex-armen og de mulige parametriske fordelinger er præsenteret i Figur 2-15, mens de tilsvarende kurver for BorLenDex er præsenteret i Figur 2-16.



**Figur 2-15. Kaplan-Meier-estimer for progressionsfri overlevelse for IsaBorLenDex-armen i IMROZ-studiet samt forskellige ekstrapoleringskurver korrigeret for baggrundsdødelighed.**



**Figur 2-16. Kaplan-Meier-estimer for progressionsfri overlevelse for BorLenDex-armen i IMROZ-studiet samt forskellige ekstrapoleringskurver korrigeret for baggrundsdødelighed.**

På baggrund af kurverne præsenteret i Figur 2-15 og Figur 2-16 anvender Medicinrådet separat fittede gamma-fordelinger for både IsaBorLenDex og BorLenDex, da kurverne vurderes at være mest klinisk plausible. Dog bemærker Medicinrådet, at flere af kurverne estimerer meget ens forløb, hvorfor andre af de standard parametriske kurver lige så godt kunne være valgt f.eks. Gompertz.

For sammenligningen mellem IsaBorLenDex og BorLenDex udføres følsomhedsanalyser, hvor hazard-ratioen, nedre- og øvre konfidensinterval fra den direkte sammenligning i IMROZ-studiet anvendes, hvor effekten af BorLenDex modelleres ved brug af ekstrapolationsmodellen for IsaBorLenDex-armen. Denne tilgang er i modstrid med Medicinrådets hovedanalyse, men er alligevel inkluderet for at belyse usikkerhederne i sammenligningen

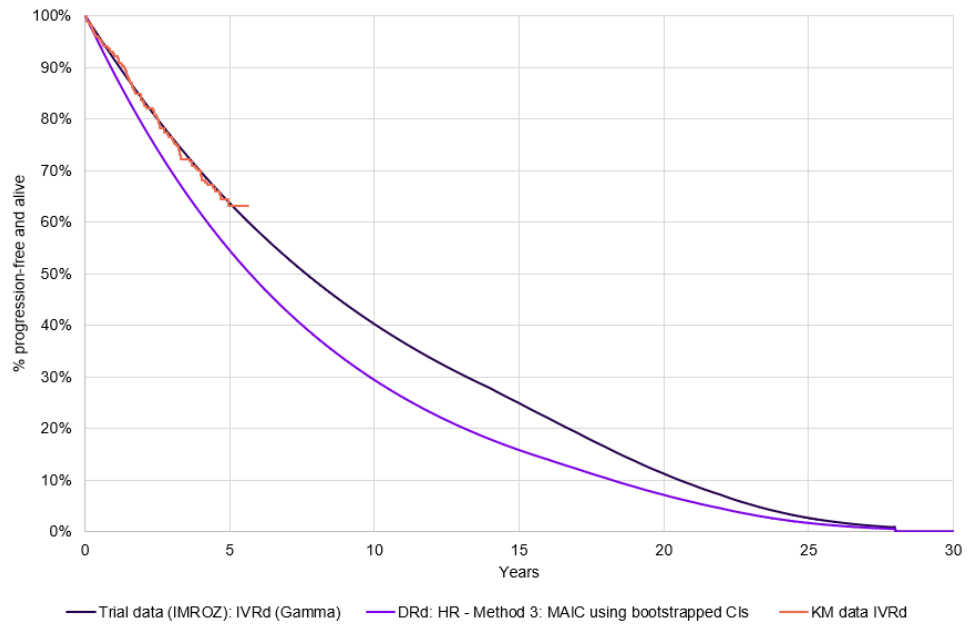
#### *Sammenligning med DarLenDex og DarBorMelPred*

For sammenligningerne mellem IsaBorLenDex og hhv. DarLenDex og DarBorMelPred anvender Medicinrådet ansøgers tilgang, som baserer sig på antagelsen om, at proportionale hazarder er opfyldt. Dette er på trods af, at Medicinrådet ikke vurderer, at antagelsen er opfyldt. Medicinrådet anvender alligevel tilgangen, da Medicinrådet vurderer, at tilgangen kan anvendes til at belyse PFS-forskellene samt usikkerhederne ved analyserne.

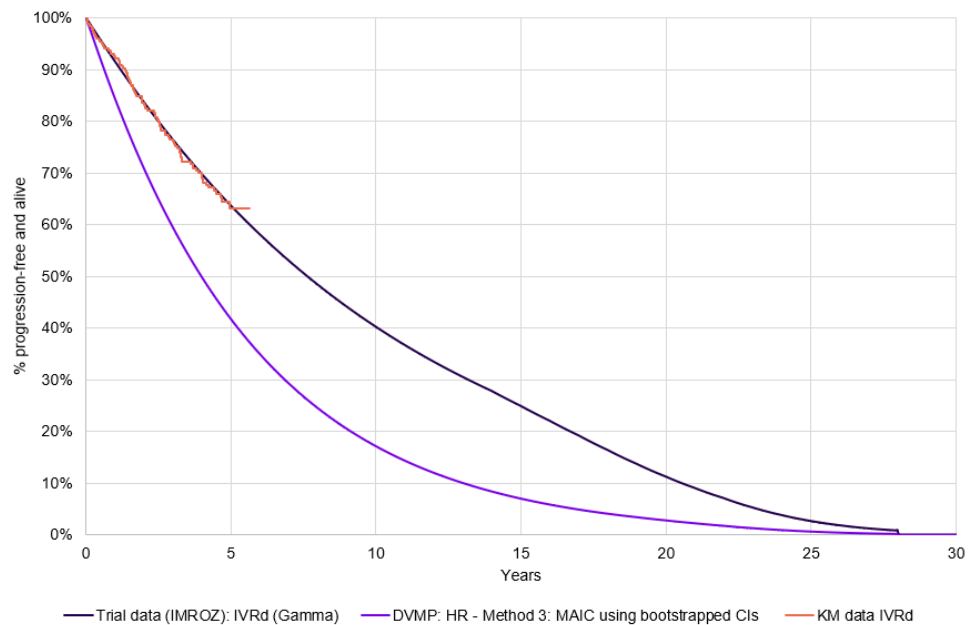
For sammenligningerne mellem IsaBorLenDex og hhv. DarLenDex og DarBorMelPred udfører Medicinrådet følsomhedsanalyser, hvor øvre og nedre konfidensinterval for HR indsættes i stedet for HR.



PFS-kurverne i hovedanalysen for DarLenDex og DarBorMelPred er præsenteret i Figur 2-17 og Figur 2-18, hvor PFS-kurven for IsaBorLenDex også er inkluderet.



**Figur 2-17. PFS-kurven for DarLenDex korrigeret for baggrundsødelighed, samt den ujusterede Kaplan-Meier kurve for IsaBorLenDex.**



**Figur 2-18. PFS-kurven for DarBorMelPred korrigeret for baggrundsødelighed, samt den ujusterede Kaplan-Meier kurve for IsaBorLenDex..**



På tværs af alle modellerede PFS-kurver bemærker Medicinrådet, at PFS-kurverne overestimerer behandlingseffekten i forhold til, hvad man kunne forvente i dansk klinisk praksis.

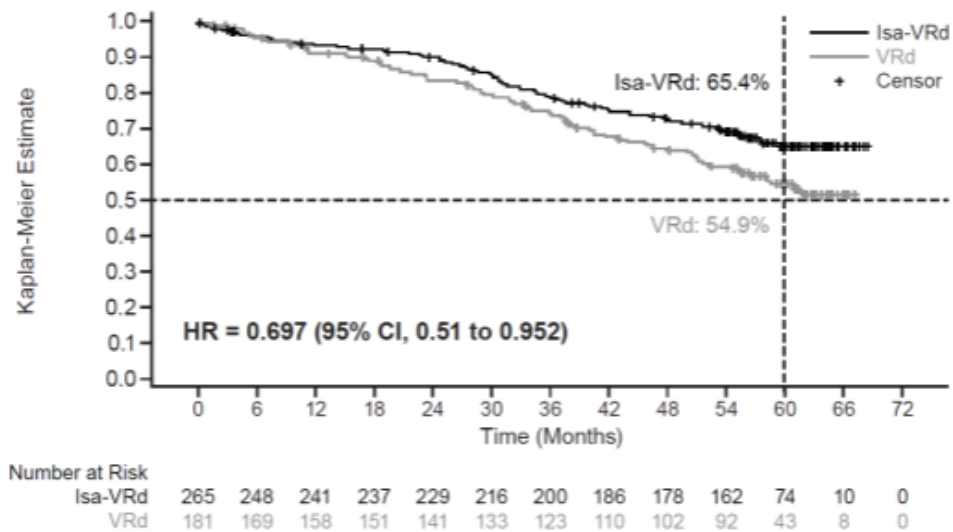
#### 2.4.5 PFS2

PFS2 er defineret som tiden fra randomisering til anden sygdomsprogression eller død på næste behandlingslinje.

##### IMROZ

For PFS2 var den mediane opfølgningstid i IMROZ-studiet 59,7 måneder. Der er ikke angivet en median for PFS2; men PFS2 ved 60 måneder er estimeret til hhv. 65,4 % og 54,9 % for IsaBorLenDex-armen og BorLenDex-armen. Det giver en HR på 0,70 (95 % KI: 0,51 ; 0,95), se Figur 2-19 [8].

Der er i publikationen ingen detaljeret information om efterfølgende behandlingskombinationer, men det fremgår, at hhv. 30,8 % og 37,5 % af patienterne, modtog daratumumab i efterfølgende linjer.



Figur 2-19. Kaplan-Meier kurver for PFS2 i IMROZ-studiet.

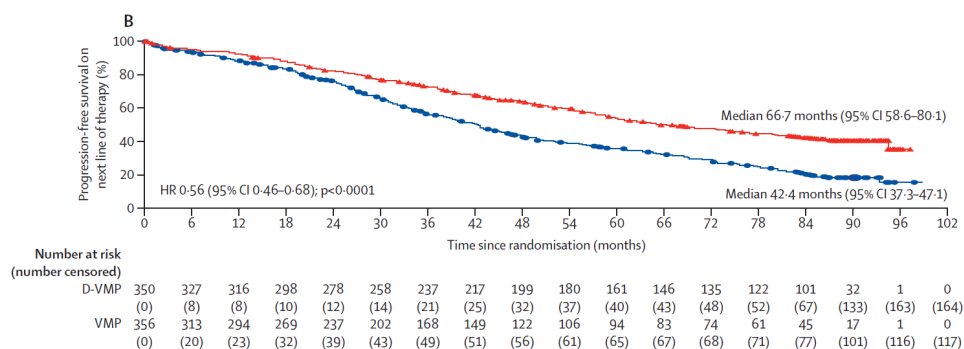
##### ALCYONE

Ved en median opfølgningstid på 87,6 måneder havde 43 % af patienterne i DarBorMelPred-armen og 69 % i BorMelPred-armen startet behandling i en efterfølgende [11]. Median PFS2 var i DarBorMelPred-armen 66,7 måneder (95% KI 58,6 ; 80,1) mens den i BorMelPred-armen var 42,4 måneder (95% KI 37,3; 47,1), hvilket resulter i en HR 0,56 (95% KI 0,46;0,68), se Figur 2-20.

Den hyppigst anvendte kombination i efterfølgende linjer var lenalidomid i kombination med dexamethason, og carfilzomib i kombination med lenalidomid og dexamethason.



Hhv. 3 % og 26 % af patienterne modtog daratumumab i en efterfølgende linje, i hhv. DarBorMelPred-armen og BorMelPred-armen.



Figur 2-20. Kaplan-Meier kurver for PFS2 fra ALCYONE (Rød: D-VMP, Blå: VMP)

### MAIA

Ved en median opfølgningstid på 64,5 måneder, havde 35,2 % af patienterne i DarLenDex-armen og 53,2 % af patienterne i LenDex-armen startet behandling i en efterfølgende linje. PFS2 var på 73,7 måneder for patienter i DarLenDex-armen sammenlignet med 48,9 måneder i LenDex-armen (HR: 0,61, 95% KI: 0,49 ; 0,76) [9].

9,4 % og 23,6 % af patienterne modtog daratumumab i den efterfølgende linje, i hhv. DarLenDex-armen og LenDex-armen.

Blandt patienterne modtog 140/364 (38,5 %) i DarLenDex-armen og 201/365 (55,1 %) i LenDex-armen mindst én efterfølgende linje af antimyelom-behandling under studiet. For patienterne, der modtog efterfølgende antimyelom-behandling, var de mest anvendte antineoplastiske midler efter DarLenDex og LenDex hhv. bortezomib (27,7 % vs. 41,9 %), daratumumab (6,3 % vs. 28,8 %) og carfilzomib (7,7 % vs. 12,3 %) [15].

### Medicinerådets vurdering af PFS2

PFS2 data er for alle tre studier umodent med mange censureringer før medianen. For IMROZ-studiet er data så præliminære, at der ikke kan angives en median PFS2. Medicinerådet bemærker, at PFS2 numerisk var dårligere for komparator-armene end for interventionsarmene i de tre kliniske studier, IMROZ, MAIA og ALCYONE. Der er kun overfladiske informationer om hvilke lægemiddelkombinationer, som patienterne modtager i efterfølgende linjer, og det er derfor svært at vurdere, om patienterne modtager en behandlingskombination, som også ville blive anvendt i dansk klinisk praksis. Jf. klinisk praksis er det sandsynligt, at de behandlingskombinationer der er anvendt i senere linjers behandling er inferiør ift. de muligheder, der er tilgængeligt i dansk klinisk praksis nu. Derfor vægter PFS2 ikke i Medicinerådets vurdering af IsaBorLenDex.

### Ekstrapolering af PFS2 i den sundhedsøkonomiske analyse

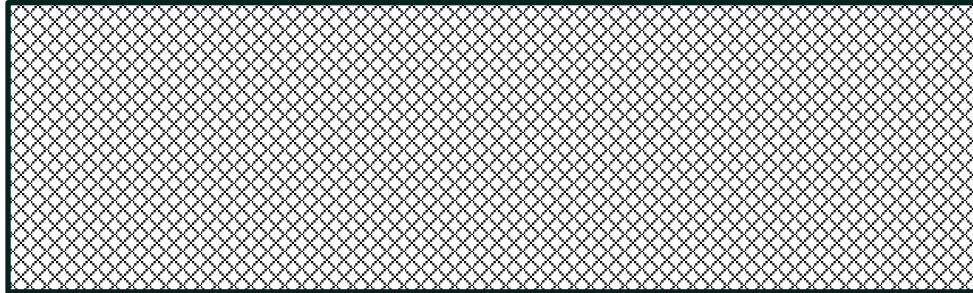
PFS2 anvendes ikke direkte i den sundhedsøkonomiske analyse.



#### 2.4.6 Livskvalitet målt ved EORTC QLQ-C30

Ansøger har indsendt data på livskvalitet målt med instrumentet EORTC-QLQ-C30. Instrumentet er designet til at måle på funktionsniveau, symptombyrde og helbredsrelateret livskvalitet hos patienter med kræft. Livskvalitet bliver målt på en skala fra 1-100, hvor en højere score indikerer en bedre livskvalitet.

##### IsaBorLenDex sammenlignet med BorLenDex



Figur 2-21 - EORTC QLQ-C30 IMROZ-studiet (Data-on-file)

I IMROZ-studiet er der [redacted] forskel på livskvalitet mellem IsaBorLenDex-armen og BorLenDex-armen. Den gennemsnitlige forskel i ændring fra baseline var [redacted].

##### IsaBorLenDex sammenlignet med DarLenDex og DarBorMelPred

Virksomheden har ikke indsendt komparative data for sammenligningen af IsaBorLenDex og DarLenDex samt DarBorMelPred. Effekten på livskvalitet for DarLenDex og DarBorMelPred har tidligere været gennemgået i Medicinrådets vurdering vedr. DarLenDex, hvor det blev konkluderet, at livskvalitet var behæftet med stor bias grundet det ublindede studiedesign og det ikke kunne konkluderes, om der var forskel på det foreliggende datagrundlag.

##### Medicinrådets vurdering af EORTC QLQ-C30

Medicinrådet har ikke revurderet data vedr. helbredsrelateret livskvalitet for sammenligningen mellem DarLenDex og DarBorMelPred. Det ublindede studiedesign i MAIA, ALCYONE og IMROZ-studierne vanskeliggør fortolkningen af helbredsrelateret livskvalitet da et ublinded design kan give anledning til bias, når patienterne kender deres behandling og forventer en positiv effekt. Derudover er det ikke sandsynligt, at manglende besvarelser opfylder betingelsen vedr. "missing at random", se afsnit 2.3.1 og der er derfor en risiko for, at de dårligste patienter ikke har besvaret spørgeskemaerne. Derfor vurderer Medicinrådet, at det på det foreliggende datagrundlag ikke kan konkluderes, hvorvidt der var forskel imellem behandlingskombinationerne for helbredsrelateret livskvalitet.

##### Ekstrapolering af EORTC QLQ-C30 til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

EORTC QLQ-C30 anvendes ikke i den sundhedsøkonomiske analyse, der beror sig på EQ-5D-5L data, se afsnit 3.3



## 2.5 Sammenligning af sikkerhed

Gennemgangen af sikkerhed baserer sig på safety-populationerne for alle lægemiddelkombinationerne fra de kliniske studier IMROZ, MAIA og ALCYONE. Der henvises til afsnit 2.2.1 vedr. forskelle imellem studie-populationerne og den danske patientpopulation, som kan have betydning ift. om hyppigheden af bivirkningerne vil være tilsvarende i dansk klinisk praksis.

**Tabel 2-11. Uønskede hændelser**

	IMROZ		ALCYONE	MAIA
	IsaBorLenDex (n = 263)	BorLenDex (n = 181)	DarBorMelPred (n = 346)	DarLenDex (n = 364)
Andel med mindst en uønsket hændelse, n (%)	262 (99,6)	178 (98,3)	NR	NR
Andel med mindst en alvorlig uønsket hændelse, n (%)	186 (70,7)	122 (67,4)	NR (83)	NR (78,8)
Andel med en uønsket hændelse $\geq$ grad 3, n (%)	241 (91,6)	152 (84,0)	277 (80,1 %)	348 (95,6 %)
Andel der ophører behandling grundet uønskede hændelser, n (%)	60 (22,8)	47 (26,0)	6,9 %	13 %

### Gennemgang af bivirkninger

#### IsaBorLenDex

Jf. produktresumeeet, var de hyppigste bivirkninger i IMROZ-studiet diarré (54,8 %), perifer sensorisk neuropati (54,4 %), pneumoni (39,9 %), katarakt (38,0 %), forstoppelse (35,7 %), træthed (34,6 %), infektion i øvre luftveje (34,2 %), perifert ødem (32,7 %), neutropeni (30,0 %), infusionsreaktion (23,6 %), insomni (22,4 %), Covid-19 (22,4 %), rygsmerter (22,1 %), bronkitis (22,1 %) og asteni (21,7 %) [1] Se Tabel 2-13 for detaljer vedr. uønskede hændelser grad 3-4.

Gennemsnitlig behandlingstid i IMROZ-studiet var 32,5 måneder for BorLenDex og 41,5 måneder for IsaBorLenDex. Median behandlingstid i IMROZ-studiet var 31,3 måneder for BorLenDex og 53,2 måneder for IsaBorLenDex [16].



**Tabel 2-12. Median behandlingsvarighed, IMROZ-studiet (mdr.) [16]**

	Isatuximab	Bortezomib	Lenalidomid	Dexamethason
BorLenDex	NA	5,5	31,3	20,3
IsaBorLenDex	53,2	5,5	46,1	46,7

Da dexamethason også gives som del af præ-medicin mod infusionsrelaterede bivirkninger, når det gives i kombination med isatuximab, kan dette forklare, hvorfor patienterne bliver på dexamethason længere i IsaBorLenDex-armen.

Det var hyppigere med dosisreduktion af bortezomib i BorLenDex armen, end i IsaBorLenDex-armen (7 % hyppigere). Derimod var det hyppigere med dosisreduktion af lenalidomid og dexamethason i IsaBorLenDex armen, end i BorLenDex-armen (hhv. 3 %-point hyppigere og 6 %-point hyppigere). Dosisreduktion af isatuximab var ikke muligt i IMROZ-studiet.

#### BorLenDex

Jf. IMROZ-studiet var de hyppigste uønskede hændelser anæmi, lymfopeni, neutropeni, leukopeni og trombocytopeni. Af non-hæmatologiske uønskede hændelser var de hyppigste diarré, perifer sensorisk neuropati og forstoppelse.

#### DarBorMelPred

I den nyeste publikation vedr. DarBorMelPred fremgår det, at der ikke er fundet nogle nye signaler vedr. sikkerhed. De uønskede hændelser (alle grader) der hyppigst opstår ved behandling med DarBorMelPred er neutropeni (51% i DarBorMelPred-armen), thrombocytopeni (50% i DarBorMelPred-armen), og anæmi (32% i DarBorMelPred-armen) [11]. Se Tabel 2-13 for detaljer vedr. uønskede hændelser grad 3-4.

#### DarLenDex

I Medicinrådets anbefaling vedr. DarLenDex [14] er bivirkninger for DarLenDex gennemgået i detaljer.

### Gennemgang af grad 3-4 uønskede hændelser

**Tabel 2-13. Grad 3-4 uønskede hændelser**

Adverse events	IsaBorLenDex (N=263)	BorLenDex (N =181)	DarBorMelPred (N = 346)	DarLenDex (N =364)
Anæmi	46 (18%)	29 (16%)	60 (17%)	62 (17%)
Lymfopeni	158 (60%)	96 (53%)	NR	55 (15%)
Neutropeni	79 (30%)	37 (20%)	139 (40 %)	197 (54 %)



Adverse events	IsaBorLenDex (N=263)	BorLenDex (N =181)	DarBorMelPred (N = 346)	DarLenDex (N =364)
Leukopeni	83 (31%)	30 (17%)	NR	40 (11 %)
Trombocytopeni	79 (30%)	50 (28%)	120 (35 %)	32 (8,8 %)
Pneumoni	53 (20%)	23 (13%)	45 (13,0 %)	71 (20 %)
Bronkitis	7 (3%)	3 (2%)	10 (3%)	12 (3%)
Øvre luftvejsinfektion	2 (1%)	2 (1%)	8 (2%)	NR
Diarré	20 (8%)	15 (8%)	9 (3%)	33 (9%)
Perifer sensorisk neuropati	19 (7%)	11 (6%)	5 (1%)	9 (3%)
Katarakt	41 (16%)	20 (11%)	NR	NR
Forstoppelse	19 (7%)	11 (6%)	NR	6 (2%)
Træthed	21 (8%)	12 (7%)	NR	33 (9%)
Lunge emboli	13 (5%)	11 (6%)	NR	NR
Asteni	7 (3%)	4 (2%)	NR	19 (5%)
Perifert ødem	0 (0%)	2 (1%)	NR	10 (3%)
Syncope	15 (6%)	10 (6%)	NR	NR
Covid-19 pneumoni	21 (8%)	7 (4%)	NR	NR
Infusionsrelaterede reaktioner	1 (0%)	0 (0%)	NR	10 (3%)
Søvnløshed	10 (4%)	4 (2%)	NR	11 (3%)
Rygmerter	9 (3%)	3 (2%)	NR	14 (4%)

Note: for DarLenDex er oplysninger om andelen af patienter med lymfopeni, leukopeni og infusionsrelaterede reaktioner fra Facon et al. (2019). De restende er fra Facon et al. (2025).

For de fire behandlingskombinationer ses de mest markante forskelle i andelen af patienter med hæmatologiske grad 3-4 uønskede hændelser. Lymfopeni er markant hyppigere ved IsaBorLenDex og BorLenDex (60 % og 53 %) sammenlignet med DarLenDex (15 %). Neutropeni er mest udbredt ved DarLenDex (54%), efterfulgt af



DarBorMelPred (40 %), mens IsaBorLenDex og BorLenDex har lavere forekomst (30 % og 20 %). Trombocytopeni var mest udbredt ved DarBorMelPred (35 %), dernæst IsaBorLenDex (30 %) og BorLenDex (28 %), mens DarLenDex havde den laveste forekomst (8,8 %).

#### **Dødelige bivirkninger**

Bivirkninger med dødelig udgang blev rapporteret hos 11 % af patienterne behandlet med IsaBorLenDex [1] og for 5,5 % af patienterne i BorLenDex-armen [16]. For IsaBorLenDex døde 6,5 % af patienterne grundet infektion [1].

I MAIA døde der som følge af uønskede hændelser 9,9 % af patienterne i DarLenDex-armen.

I ALCYONE døde der som følge af uønskede hændelser 10 % af patienterne i DarBorMelPred-armen, hvor af 1 % blev vurderet som behandlingsrelaterede.

#### **Behandlingsophør**

Ophør af behandling grundet bivirkninger, blev rapporteret hos 22,8 % af patienterne, behandlet med IsaBorLenDex [1], mens dette skete for 26 % af patienter der modtog BorLenDex. Behandlingsophør er hyppigere i IMROZ-studiet (for begge arme) end i MAIA- og ALCYONE-studierne. Studiernes ublindedede design vanskeliggør fortolkningen af behandlingsophør.

#### **Medicinerådets vurdering af sikkerhed**

Der er lidt flere patienter som modtager IsaBorLenDex der udvikler en ønsket hændelse  $\geq$  grad 3 sammenlignet med patienter, der modtager BorLenDex. Der er dog lidt færre behandlingsophør grundet uønskede hændelser i IsaBorLenDex-armen. Der er numerisk flere dødsfald grundet uønskede hændelser i IsaBorLenDex-armen end i BorLenDex-armen.

Medicinerådet vurderer, at bivirkningsprofilerne for hhv. IsaBorLenDex, DarLenDex, DarBorMelPred og BorLenDex er forskellige. Der er mere grad 3 og 4 neutropeni ved DarLenDex og DarBorMelPred, mens trombocytopeni grad 3 og 4 forekommer hyppigere i de bortezomib holdige behandlinger. Ved behandling med IsaBorLenDex og BorLenDex ses mere neuropati end ved behandling med DarBorMelPred, hvor bortezomib kun administreres en gang om ugen efter 1. serie. Jf. klinisk erfaring, er neuropati ofte irreversibel og er derfor en bivirkning, som der er særlig opmærksomhed på. Der ses flere infektioner i lægemiddelkombinationerne, som indeholder daratumumab og isatuximab. Disse kan dog behandles forholdsvis problemfrit og kræver sjældent dosisreduktion eller behandlingspausering. Ligeledes er der flere infusionsrelaterede uønskede hændelser (alle grad) ved behandling med isatuximab, men hyppigheden af grad 3-4 infusionsrelaterede uønskede hændelser er ikke øget.



## 2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Den danske population adskiller sig fra populationerne i de tre kliniske studier, da de danske patienter generelt er ældre, med dårligere performance status og ISS. Dette kan have betydning ift. hvor godt patienterne tolererer behandlingen, og hvilken effekt der kan opnås, hvilket betyder at der er usikkerhed om, hvorledes effekten af lægemidlerne vil være i dansk klinisk praksis.

De indirekte analyser vedr. sammenligningen med DarLenDex og DarBorMelPred indebærer, at der indgår data fra færre patienter end i studierne, for at tilpasse populationerne til hinanden. Der anvendes desuden forskellige vægtninger af IsaBorLenDex-populationen for sammenligningen af hhv. DarLenDex og DarBorMelPred. Særligt for sammenligningen med DarBorMelPred er dette et opmærksomhedspunkt, da MAIC-analysen ikke kunne justeres for nyrepåvirkning.

For alle de kliniske studier gælder, at studiedata er umodne grundet den forholdsvis lange prognose for patientpopulationen. Dette er betydende for den samlede evaluering af lægemidternes effekt til denne patientgruppe, da der ikke er dokumenteret en statistisk signifikant forskel i OS, mens PFS-data viser, at IsaBorLenDex har bedre effekt end de øvrige lægemiddelkombinationer. Anvendeligheden af PFS som surrogatmål for OS er endnu ikke underbygget i tilstrækkelig grad. Dette samt det umodne datagrundlag medfører dog væsentlig usikkerhed om hvorvidt de observerede forskelle er klinisk betydende.

Alle studierne er ublindede, hvilket kan have betydning for rapportering af livskvalitet og kan påvirke antallet af patienter, der ophører behandling grundet uønskede hændelser.

## 3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse består af tre analyser, hvor de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) estimeres for IsaBorLenDex sammenlignet med hhv. BorLenDex, DarLenDex og DarBorMelPred.

Sammenligningen mellem IsaBorLenDex og BorLenDex er primært baseret på data fra IMROZ-forsøget, mens sammenligningen mellem IsaBorLenDex og DarLenDex og DarBorMelPred bygger på data fra en uforankret indirekte sammenligning (se afsnit 2.3 for uddybning), der inddrager studiedata fra hhv. ALCYONE og MAIA-studierne.

### 3.1 Analyseperspektiv

Ansøgers indsendte analyse har et begrænset samfundsperspektiv og en livslang tidshorison, som i analysen svarer til 28 år. Ansøger antager, at en patient i gennemsnit er 72 år. Effekter og omkostningerne er diskonteret med 3,5 % pr. år efter første år. I modellen er der udført halvcykluskorrektion.

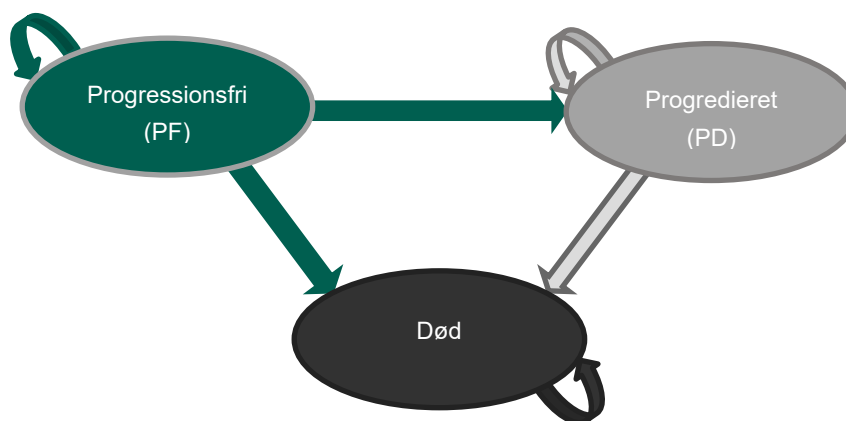


### Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinerådet anvender ansøgers analyseperspektiv. Medicinerådet bemærker dog, at median alderen i dansk klinisk praksis potentielt ville være højere (se afsnit 1.2). Der findes dog ikke et estimat for danske patienter, som ikke er HDT-egnede i første linje, hvorfor Medicinerådet anvender ansøgers tilgang. Medicinerådet bemærker, at medianalderen er sammenlignelig med alderen anvendt i Medicinerådets vurdering af DarLenDex til samme patientpopulation [14].

## 3.2 Model

Ansøger har indsendt en *partitioned survival-model* med tre helbredsstadier: progressionsfri (PF), progredieret sygdom (PD) og død, som er illustreret i Figur 3-1.



Figur 3-1 – Illustration af modellens forskellige faser.

Alle patienter starter i PF-stadiet, hvorfra patienterne over tid bevæger sig til stadiet død med mulighed for at tilbringe tid i stadiet PD undervejs. Fra PD kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadiet død.

Når patienterne er i PF-stadiet, kan de både være i behandling og ikke være i behandling. Om patienterne antages at være i behandling afhænger af "time to treatment discontinuation" (TTD), som angiver andelen på behandling i PF-stadiet. Ansøger har betinget TTD til aldrig at kunne være længere end PFS, da patienterne ikke forventes at blive behandlet efter progression.

Både omkostninger og nytteværdier er stadiespecifikke, hvor kun lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger og bivirkningsprofilen antages forskellige på tværs af de fire behandlingsarme.

Ansøger har anvendt en cykluslængde på 14 dage.

Ansøger har anvendt justering for baggrunds dødelighed i overensstemmelse med Medicinerådets metodevejledning.



## Behandlingsvarighed

### *IsaBorLenDex og BorLenDex*

For at estimere den gennemsnitlige behandlingsvarighed og de samlede lægemiddelomkostninger for IsaBorLenDex og BorLenDex, anvender ansøger tid til behandlingsstop (time-to-treatment discontinuation, TTD)-data fra IMROZ-studiet. Det er nødvendigt at fremskrive de observerede TTD-data, da opfølgningstiden i studierne er kortere, end den anvendte tidshorisont.

Ansøger vurderer, på baggrund af log-kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualer, at ikke kan afvises, at der er proportionale hazards. Ansøger fremskriver derfor TTD-data med en samlet model, hvor en eksponentiel fordeling er valgt på baggrund fittet til det observerede data og statistiske fit. Ansøger har sammenlignet eksponentiel-fordeling med seks andre parametriske fordelinger (log-normal-fordeling, gamma, generaliserede gamma, log-logistisk, Weibull og Gompertz). Ansøgers valgte TTD-kurver for IsaBorLenDex og BorLenDex er præsenteret i ansøgningen, Figur 12.

### *DarLenDex og DarBorMelPred*

For at estimere behandlingsvarigheden for DarLenDex og DarBorMelPred anvender ansøger forholdet mellem median varighed af behandling og PFS, til at estimere tid til behandlingsophør, se Tabel 3-1. Ansøger anvender forholdet som en HR, som holdes op mod PFS-kurven, som en proxy for behandlingsophør. TTD-kurverne for DarLenDex og DarBorMelPred kan ses i ansøgningen, Figur 102 og 103.

**Tabel 3-1. – Ansøgers tilgang til at modellere TTD for DarBorMelPred og DarLenDex**

	Median PFS	Median behandlingsvarighed	HR
<b>IsaBorLenDex</b>	91,53 mdr.	55,66 mdr.	1,64
<b>BorLenDex</b>	54,34 mdr.	31,30 mdr.	1,74
<b>DarLenDex</b>	61,9 mdr.	47,5 mdr.	1,30
<b>DarBorMelPred</b>	36,4 mdr.	31,02 mdr.	1,17

### **Medicinerådets vurdering af model**

Medicinerådet vurderer, at TTD-data for IMROZ-studiet er overvurderet ift. hvad man kunne forvente i dansk klinisk praksis. Samtidig bemærker Medicinerådet, at ansøger anvender forskellig tilgang på tværs af behandlingskombinationerne. Derfor finder Medicinerådet det mere retvisende at antage, at patienter behandles indtil progression. Dette er desuden samme tilgang som er anvendt i Medicinerådets vurdering af DarLenDex [14]. Tabel 3-2 angiver modelleret gennemsnitlig behandlingsvarighed, PF og OS.

Medicinerådet bemærker dog, at der er usikkerhed om behandlingsvarigheden, og nogle patienter vil fx stoppe behandling før progression. Hyppigheden af dette samt tid fra stop af behandling til progression kan muligvis adskille sig behandlingsarmene imellem,



som bidrager med usikkerhed til analysen. Medicinrådet vurderer dog, at dette ikke kan belyses på retvisende vis i en følsomhedsanalyse.

**Tabel 3-2. Modelleret gennemsnitlig behandlingsvarighed, PFS og OS (år) i Medicinrådets hovedanalyse.**

Behandling	Behandlingsvarighed	PFS	OS
IsaBorLenDex	■	■	■
BorLenDex	■	■	■
DarLenDex	■	■	■
DarBorMelPred	■	■	■

Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS).

### 3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I den sundhedsøkonomiske analyse anvender ansøger EQ-5D-5L data fra IMROZ-studiet til at estimere stadiespecifikke nytteværdier. Ansøger inkluderer ligeledes et fald i nytte relateret til bivirkningerne for hver behandlingskombination.

#### 3.3.1 Helbredsrelateret livskvalitet, anvendt til estimering af stadiespecifikke nytteværdier

I IMROZ-studiet er livskvalitets-spørgeskemaer blevet besvaret på første dag af hver cyklus og 90 dage efter den sidst administrerede behandling i studieperioden. Tabel 3-3 viser antallet af besvarelser og besvarelsesandele over tid

**Tabel 3-3. Antallet af besvarelser af EQ-5D-5L spørgeskemaet ved forskellige tidspunkter for IsaBorLenDex (IsaVRd) og BorLenDex (VRd)**

Tidspunkt	Manglende besvarelser. N (% siden randomisering)	Forventet antal besvarelser	Faktiske besvarelser N (% af forventet antal besvarelser)
Baseline	■	■	■
	■	■	■
C10D1	■	■	■
	■	■	■
C20D1	■	■	■
	■	■	■



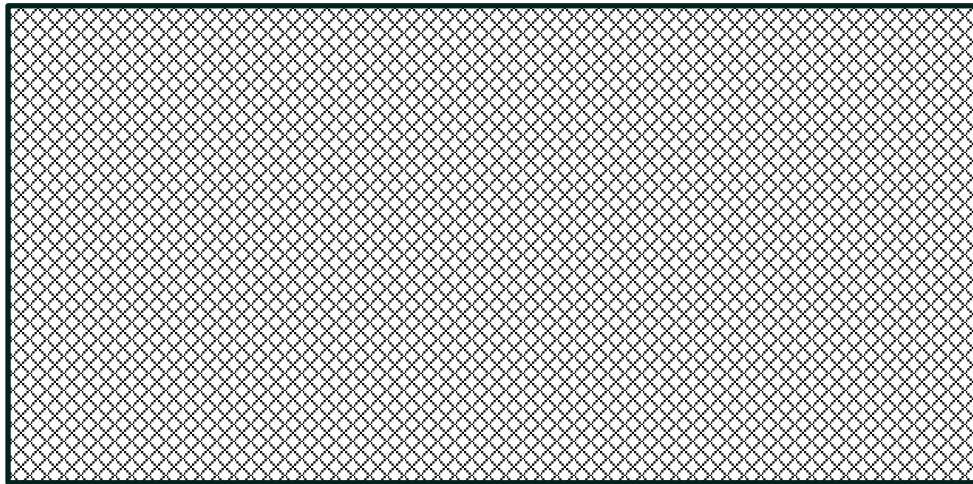


besvarelser, hvorimod den er [redacted] for patienter med besvarelser. Samme tendens er gældende for PFS og best overall response.

Ansøger antager – til trods for de nævnte forskelle mellem patienter, der besvarer spørgeskemaet og ikke besvarer spørgeskemaet - at manglende besvarelser er missing-at-random (MAR) og anvender en *mixed model for repeated measurements (MMRM)*, hvor der tages højde for, at hver patient kan besvare spørgeskemaet flere gange. Ansøger har for manglende besvarelser anvendt latent imputation.

Som en følsomhedsanalyse af MAR-antagelsen under MMRM, har ansøger estimeret en PMM-model (Pattern-Mixture Model), som ikke antager missing at random, men at manglende observationer følger mønstre, der ikke er tilfældige. Resultaterne fra PMM-analysen bekræftede konklusionerne fra MMRM-analysen. Ansøger argumenterer derfor for, at den oprindelige MAR-antagelse under MMRM er robust.

Figur 3-2 viser udviklingen i EQ-5D-5L index for hhv. IsaBorLenDex eller BorLenDex.



### Medicinerådets vurdering af den datagrundlaget for nytteværdier

Medicinerådet vurderer at resultaterne for EQ-5D-5L er meget usikkert, da MAR-antagelsen ikke er opfyldt, når patienter, der opnår det dårligste behandlingsresultat i overvejende grad også er de patienter, der ikke har besvaret spørgeskemaerne. Dertil er studiedesignet i IMROZ-studiet ublindat, hvilket kan give anledning til bias, når patienterne kender deres behandling og forventer en positiv effekt.

Overordnet vurderer Medicinerådet dog, at det anvendte data, er det bedste tilgængelige data til at estimere nytteværdierne, da de er indsamlet for den samme patientpopulation, som de effektestimater der også indgår i modellen.

### 3.3.2 Estimering af nytteværdier og fald i nytte grundet bivirkninger

Ansøger anvender EQ-5D-5L data, til at beregne stadiespecifikke nytteværdier for stadierne progressionsfri og progredieret sygdom. Ansøger har anvendt en



regressionsmodel, hvor progressionsstatus, baseline nytteværdi, alder, køn, performancestatus og non-IgG inkluderes som forklarende variable. Herfra beregnes de gennemsnitlige nytteværdier for PF og PD.

Ansøger forventer, at uønskede hændelser vil medføre et fald i helbredsrelateret livskvalitet, som er forskelligt i de inkluderede behandlingsarme. Derfor inkluderer ansøger behandlingsspecifikke fald i nytteværdien i stadiet progressionsfri. Ansøger har inkluderet fald i nytte (og omkostninger til bivirkninger), som er af grad 3 eller derover med en incidens på 5 % eller mere. Fordelingen af disse kan ses i Tabel 3-4.

**Tabel 3-4. Fordelingen af grad 3 eller derover bivirkninger med en incidens på mere end 5% fordelt på de forskellige behandlingskombinationer**

	IsaBorLenDex	BorLenDex	DarLenDex	DarBorMelPred
Neutropenia	■	■	■	■
Anaemia	■	■	■	■
Lymphopenia	■	■	■	■
Leukopenia	■	■	■	■
Thrombocytopenia	■	■	■	■
Pneumonia	■	■	■	■
Hypokalaemia	■	■	■	■
Cataract	■	■	■	■
Diarrhoea	■	■	■	■
Fatigue	■	■	■	■
Hypertension	■	■	■	■
Hyperglycaemia	■	■	■	■
Pulmonary embolism	■	■	■	■
Asthenia	■	■	■	■
Acute Kidney injury	■	■	■	■
Chronic kidney disease	■	■	■	■
Peripheral sensory neuropathy	■	■	■	■



Syncope	■	■	■	■
Covid-19 pneumonia	■	■	■	■

Ansøger anvender fald i nytte for de enkelte bivirkninger, som beskrevet i Tabel 3-5.

**Tabel 3-5. Estimeret fald i nytte for forskellige bivirkninger**

Bivirkning	Fald i nytte for helt år	Gennemsnitlig varighed af bivirkningen (dage)	Totalt fald i nytte	Kilde
Neutropenia	-0.145	7	-0.003	NICE – TA917
Anemia	-0.310	180	-0.153	
Lymphopenia	-0.070	15.5	-0.003	
Leukopenia	-0.070	14.7	-0.003	
Thrombocytopenia	-0.310	7	-0.006	
Pneumonia	-0.190	7	-0.004	
Hypokalemia	-0.070	11.4	-0.002	
Cataract	-0.010	28	-0.001	
Diarrhea	-0.100	12	-0.003	
Fatigue	-0.120	14.6	-0.005	
Hypertension	-0.150	11.4	-0.005	
Hyperglycemia	-0.150	14.7	-0.006	
Pulmonary embolism	-0.310	7	-0.006	
Asthenia	-0.120	14.6	-0.005	
Acute Kidney injury	-0.180	7	-0.003	
Chronic Kidney disease	-0.050	365.25	-0.050	
Peripheral sensory neuropathy	-0.020	49.98	-0.002	



Syncope	0.000	14.00	0.000
Covid-19 pneumonia	-0.100	7	-0.004

En oversigt over de estimerede stadiespecifikke nytteværdier og faldet i nytte, som tilskrives de enkelte behandlingskombinationer grundet bivirkninger, er præsenteret i Tabel 3 3-6.

**Tabel 3-6. Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)**

HRQoL	95 % CI	Instrument	Præferencevægte
PFS	0,796 [0,7804 til 0,8109]	EQ-5D-5L	DK
PD	0,777 [0,7545 til 0,7991]	EQ-5D-5L	DK
Tilskrevet nyttefald grundet uønskede hændelser			
IsaVRd	-0,004	-	-
VRd	-0,003	-	-
DRd	-0,011	-	-
DVMP	-0,006	-	-

#### Medicinerådets vurdering af anvendte nytteværdier

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang til at estimere nytteværdier. Medicinerådet vurderer dog, at fald i nytteværdi fra PF til PD er for lille ift. klinisk erfaring og ift. hvilken betydning det har for patienterne at progredierte. Derfor anvender Medicinerådet en følsomhedsanalyse til at undersøge, hvilken betydning det har at anvende nytteværdierne, som blev indsamlet i MAIA-studiet, og anvendt i Medicinerådets vurdering af DarLenDex [14] på [redacted] og [redacted] for hhv. at være progressionsfri og progredieret.

Medicinerådet vurderer, at faldet i nytte, som tilskrives anæmi, er urealistisk højt. Medicinerådet ændrer derfor antagelsen om varigheden af at have anæmi til at være 25 dage i stedet for 180 dage, hvormed faldet i nytte bliver  $-0,021$  i stedet for  $-0,153$  for anæmi.



## 3.4 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, omkostninger til uønskede hændelser, omkostninger til efterfølgende behandling og patientomkostninger.

### 3.4.1 Lægemiddelomkostninger

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

Ansøger har anvendt doser for IsaBorLenDex og BorLenDex, DarLenDex og DarBorMelPred, som beskrevet i hhv. afsnit 2.2.2 og 2.2.3, som for alle behandlinger følger SMPC'et.

Ansøger inkluderer lægemiddelspild forbundet med administration af lægemidler, hvor dosis er vægt- eller BSA-afhængig. For disse lægemidler antager ansøger, at det ikke vil være muligt at dele hætteglas mellem patienterne, og den fulde omkostning per åbnet pakning/hætteglas er derfor medregnet i analysen. Ansøger antager, at der ikke er spild forbundet med tabletbehandlinger (dvs. pakninger kan deles) og at der ikke er spild forbundet med melphalan og prednisone (dvs. hætteglas kan deles).

Ansøger anvender gennemsnitsvægten på 73,4 kg og body-surface area (BSA) på 1,84 m<sup>2</sup> og tilhørende standardafvigelser fra IMROZ-studiet til at estimere dosisfordelingen ved behandling med lægemidler, som enten er vægt- eller BSA afhængige. Ansøger antager, at vægtfordelingen blandt patienterne følger en normalfordeling.

Samtidig antager ansøger, at 29,1% har moderat "impaired renal function" (defineret som < 60 ml/min) baseret på data fra patienter i IMROZ-studiet. Dette har betydning for dosis af lenalidomid.

Tabel 33-7 viser gennemsnitlig dosis og median relativ dosis intensitet (RDI) for lægemidlerne, som indgår i første linje. RDI'erne inkluderer ikke pauseringer men udelukkende dosisreduktion.

Ansøger har inkluderet omkostninger til brug af paracetamol, diphenhydramine, H2 blockere, methylprednisolone og aciclovir.

**Tabel 3-7. Dosis og RDI for alle lægemidler, som indgår i første linje.**

Behandling	Lægemiddel	Dosis	RDI	Kilde
	Isatuximab	10,0 mg/kg IV	93,58%	
IsaBorLenDex	Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup> SC	90,28%	Median RDI - Facon et al. (2024)
	Lenalidomid	25 mg PO*	77,74%	



Behandling	Lægemiddel	Dosis	RDI	Kilde
	Dexamethason	20 mg PO	83,45%	
BorLenDex	Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup> SC	86,65%	Median RDI - Facon et al. (2024)
	Lenalidomid	25 mg PO*	83,45%	
	Dexamethason	20 mg PO	79,34%	
	Daratumumab	1800 mg SC	100%	
DarBorMelPred	Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	96,4%	Mean RDI – Facon et al. (2019)
	Melphalane	9,0 mg/m <sup>2</sup>	95,0%	
	Prednisone	60,0 mg/m <sup>2</sup>	96,4%	
	Daratumumab	1800 mg SC	100%	
DarLenDex	Lenalidomid	25 mg PO*	76,2%	
	Dexamethason	20 mg PO	84,2%	

\* Doseringen af lenalidomid er 10 mg for patienter med kreatinin clearance mellem 30-60 ml/min.

### Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet ekskluderer omkostninger til paracetamol, diphenhydramine, H2 blockere, methylprednisolone og aciclovir, da omkostningerne til disse lægemidler har minimal indflydelse på de inkrementelle omkostninger.

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang til at estimerer RDI. Ansøger har antaget at RDI'en for daratumumab SC er 100%, hvilket Medicinerådet vurderer er realistisk, da det vurderes at patienterne ikke deler hætteglas. For at teste betydning af dosis af isatuximab har Medicinerådet foretaget en følsomhedsanalyse, hvor RDI'en for isatuximab ændres til at være 100%.

Medicinerådet accepterer, at ansøger ikke har medregnet spild for melphalan og prednisone og tabletbehandlingerne, da udgifterne til disse lægemidler har minimal indflydelse på resultaterne.

Medicinerådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP).



### 3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af alle lægemidler, som gives IV/SC. Til at estimere enhedsomkostningerne forbundet med en administration anvender ansøger en DRG-takst på 2.136 DKK (DRG 2025: 17MA98) hver gang isatuximab, bortezomib og daratumumab administreres. For de dage, hvor lægemidlerne administreres på samme dag, tilskrives ansøger kun DRG-taksten én gang.

Ansøger anvender RDI-estimerne til at estimere administrationsomkostningerne.

#### Medicinerådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinerådet ændrer, så administrationsomkostningerne ikke er beregnet ud fra RDI, da ansøgers RDI udelukkende dækker over dosisreducering og ikke pauseringer, hvormed RDI ikke ændrer, hvor mange gange lægemidlet administreres.

Medicinerådet vurderer, at behandlingen med daratumumab SC i halvdelen af tilfældene hjemmebehandles. Derfor ændrer Medicinerådet, så 50% af patienter behandlet med daratumumab SC tilskrives administrationsomkostninger.

### 3.4.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager, at patienter går til regelmæssig opfølgning på behandling, hvor frekvensen afhænger af, hvilket helbredsstadie patienterne er i og om de er på behandling eller ej, hvis de ikke er progredieret.

Ansøger anvender frekvens for monitorering fra en NICE vurdering af DarLenDex (TA917). Monitoreringen består af hæmatologisk besøg, og ansøger anvender DRG-takster til at estimere enhedsomkostninger. Den anvendte frekvens og enhedsomkostninger fremgår af Tabel 3-9.

**Tabel 3-8. Omkostninger til monitorering anvendt i Medicinerådets/ansøgers hovedanalyse**

	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Ikke-progredieret på behandling: Hæmatologisk besøg	Hver 30. dag	2.136	DRG 2025: 17MA98
Ikke-progredieret uden behandling: Hæmatologisk besøg	Hver 12. uge	2.136	DRG 2025: 17MA98
Progredieret: Hæmatologisk besøg	Hver 30. dag	2.136	DRG 2025: 17MA98



### Medicinerådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med monitorering.

#### 3.4.4 Omkostninger til uønskede hændelser

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser, hvor uønskede hændelser af grad  $\geq 3$ , som opleves af mere end 5% af patienterne, tilskrives omkostninger. Tabel 3-10 viser fordelingen af uønskede hændelser, for hver af de fire behandlingskombinationer.

Ansøger estimerer omkostninger til uønskede hændelser på baggrund af DRG-taksterne, som er beskrevet yderligere i Tabel 3-10.

**Tabel 3-9. Omkostninger til bivirkninger anvendt i ansøgers hovedanalyse**

Bivirkning	Enhedsomkostninger	DRG 2025 kode:
Neutropeni	2208 DKK	16MA98
Anæmi	2208 DKK	16MA98
Lymfopeni	2208 DKK	16MA98
Leukopenia	2208 DKK	16MA98
Thrombocytopenia	2208 DKK	16MA98
Pneumonia	1330 DKK	02MA01
Hypokalaemia	1992 DKK	06MA46
Cataract	1085 DKK	23MA03
Diarrhoea	4977 DKK	05MA98
Fatigue	5271 DKK	23MA03
Hypertension	1268 DKK	05MA98
Hyperglycaemia	5271 DKK	23MA03
Pulmonary embolism	1330 DKK	04MA95
Asthenia	5271 DKK	23MA03
Acute Kidney injury	1543 DKK	11MA98
Chronic kidney disease	1543 DKK	11MA98



Bivirkning	Enhedsomkostninger	DRG 2025 kode:
Peripheral sensory neuropathy	2012 DKK	01MA98
Syncope	1268 DKK	05MA98

### Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger, da bivirkningsomkostningerne forventes at have minimal indflydelse på de inkrementelle omkostninger.

### 3.4.5 Efterfølgende behandlinger

Efter behandlingsophør tilskrives patienter en efterfølgende behandlingslinje, hvor ansøger antager, at patienterne vil modtage forskellige behandlinger afhængigt af, hvad patienterne har fået i første linje. Ansøgers fordeling af efterfølgende behandlinger er præsenteret i Bilag, Tabel 8-1.

Omkostningerne til efterfølgende behandling er beregnet som et vægtet gennemsnit på tværs af fordelingen af behandlingskombinationer, som i dansk klinisk praksis anvendes i den efterfølgende behandling. Ansøger tager i beregningen højde for dosis, RDI, spild og behandlingsvarigheder afhængigt af, hvilken linje kombinationen indgår. De anvendte estimater er præsenteret i Tabel 3-11.

**Tabel 3-10. RDI, dosis og længden på efterfølgende behandling anvendt i ansøgers hovedanalyse**

Efterfølgende behandling	Medicin	Dosis	RDI	Behandlingsvarighed
Cilta-Cel 2. linje	Ciltacabtagene autoleucel	Engangsbehandling	94,7%	-
CarDex 2. linje	Carfilzomib (IV) Dexamethason	56 mg/m <sup>2</sup> 20 mg	82,7%	18,7 mdr.
CarDex 3. linje	Carfilzomib (IV) Dexamethason	56 mg/m <sup>2</sup> 20 mg		9,2 mdr.
CarLenDex 2. linje	Carfilzomib (IV) Lenalidomid	56 mg/m <sup>2</sup> 25 mg	90,0 %	29,6 mdr.



Efterfølgende behandling	Medicin	Dosis	RDI	Behandlings varighed
	Dexamethason	40 mg		
DarLenDex	Daratumumab (SC)	1800 mg	100%	
2. linje	Lenalidomid	25 mg	66%	34 mdr.
	Dexamethason	40 mg	78%	
DarBorDex	Daratumumab (SC)	1800 mg	100%	
2. og 3. linje	Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	85,4%	27,6 mdr.
	Dexamethason	20 mg	98,4%	
PomBorDex	Pomalidomide	4 mg	85,0%	
2. og 3. linje	Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	80,0%	8,8 mdr.
	Dexamethason	40 mg	80,0%	
PomCycDex	Pomalidomide	4 mg	80,0 %	
2. og 3. linje	Cyclophosphamide	50 mg	80,0 %	8,8 mdr.
	Dexamethason	20 mg	80,0 %	

Ansøger tillægger omkostninger til efterfølgende behandling som en engangsomkostning, når patienten overgår til PD-stadiet.

#### Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinerådet anvender overordnet ansøgers tilgang og antagelser til estimering af omkostninger forbundet med efterfølgende behandling. Dog ændrer Medicinerådet fordelingen i den efterfølgende behandling, hvor den anvendte fordeling fremgår af Tabel 3-12.

Medicinerådet bemærker, at en mindre andel af patienterne også vil behandles i fjerde linje svarende til cirka. 20-30% af de patienter, som modtog 1. linjebehandling. Udgifter til fjerde linje er ikke inkluderet i analysen, da Medicinerådet vurderer, at fjerde linje har minimal betydning for analyserne.



**Tabel 3-11. Den anvendte fordeling af efterfølgende behandling i Medicinrådets hovedanalyse.**

1 linje:		IsaBorLenD ex	BorLenDex	DarLenDex	DarBorMelPred
2. linje	Kd	30%	10%	30%	25%
	KRd				15%
	Cilta-cel	15%	15%		
	DVd		10%		
	DRd		35%		
	PVd	20%		35%	20%
	PCd	15%	10%	15%	20%
	Ingen behandling	20%	20%	20%	20%
	3. linje	PVd	15%	10%	
DVd			10%		
Cilta-cel				15%	15%
Kd		25%	20%	25%	10%
PCd		10%	10%	10%	15%
Ingen behandling		50%	50%	50%	50%

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP).

Medicinrådet vurderer, at patienter behandlet med DarBorMelPred i dansk klinisk praksis typisk er ældre, med flere komorbiditeter og/eller dårligere performance status hvormed de er skrøbeligere end den samlede patientpopulation og de forventes derfor ikke at kunne være kandidater til cilta-cel. Medicinrådet vurderer dermed, at den typiske patient behandlet med DarBorMelPred udgør en subgruppe af den samlede patientpopulation. På trods af dette, har Medicinrådet inkluderet cilta-cel i tredje linje, da sammenligningen mellem IsaBorLenDex og DarBorMelPred dermed er denne subpopulation, hvorfor omkostningerne til cilta-cel ikke bør have betydning for analyserne.

Administrationsomkostninger til Cilta-Cel er ændret til at være tilsvarende de administrationsomkostninger, som blev estimeret i Medicinrådets vurdering af Ciltacabtagene autoleucel (Carvykti) til behandling af patienter med recidiverende og refraktær knoglemarvskræft, som er refraktære overfor lenalidomid. [17]



### 3.4.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administration af lægemidlerne og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. I modellen tilskrives ansøger hermed kun patienttid til isatuximab, bortezomib og daratumumab.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

**Tabel 3-12. Patienters tidsforbrug anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse**

	Tidsforbrug [minutter]
Isatuximab (IV) - Første dosis	360
Isatuximab (IV) - Efterfølgende dosis	180
Injektion - Først/efterfølgende dosis	15
Ventetid	30

### Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger.

Da Medicinrådet vurderer, at behandlingen med daratumumab SC i halvdelen af tilfældene hjemmebehandles, ændrer Medicinrådet, så 50% af patienter behandlet med daratumumab SC tilskrives patienttid i forbindelse med administrationen.

## 3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 3-15.

**Tabel 3-13. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse**

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Ekstrapolationsmodeller for OS:		Separate modeller:	
IsaBorLenDex	Samlet model:	Generaliseret gamma	Afsnit 2.3.3
BorLenDex	Generaliseret gamma	Log-normal	
Ekstrapolationsmodeller for PFS:	Samlet model:	Separate modeller:	Afsnit 2.3.4



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
IsaBorLenDex	Gamma	Gamma	
BorLenDex		Gamma	
Behandlingsvarighed	Estimerer TTD	Anvender PFS-kurverne i stedet	Afsnit 3.2
Fald i nytte for anæmi	180 dage	17 dage	Afsnit 3.3
Omkostninger til paracetamol, diphenhydramine, H2 blockere, methylprednisolone og aciclovir	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 3.4.1
Andel patienter, som hjemmebehandles med daratumumab SC	0%	50%	Afsnit 3.4.2
RDI anvendt til at estimere administrationsomkostninger	Anvendt	Anvendes ikke	Afsnit 3.4.2
Fordeling af efterfølgende linjer	Se Tabel 3-11	Se Tabel 3-13	Afsnit 3.4.5
Omkostninger til administration for Cilta-Cel	Beregnet ud fra pris.	Estimat fra tidligere vurdering af Cilta-Cel	Afsnit 3.4.5
Andel patienter, som tilskrives patienttid ved administration af daratumumab SC	100%	50%	Afsnit 3.4.6

## 3.6 Resultater

### 3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Resultaterne af Medicinrådets analyser er præsenteret i tabellerne nedenfor. ICER'en er primært drevet af forskelle i inkrementelle omkostninger.

#### 3.6.1.1 IsaBorLenDex sammenlignet med BorLenDex

Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyse af IsaBorLenDex sammenlignet med BorLenDex er præsenteret i Tabel 3-16. Medicinrådets hovedanalyse estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem IsaBorLenDex og BorLenDex er ca. [REDACTED] DKK,



mens QALY-gevinsten er ca. 0,34 QALY. Det svarer til en ICER på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY.

**Tabel 3-14. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse vedr. sammenligning med BorLenDex, diskonterede tal (DKK)**

	IsaBorLenDex	BorLenDex	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bivirkningsomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitoreringsomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	11,21	10,69	0,51
<b>Totale QALY</b>	<b>6,56</b>	<b>6,23</b>	<b>0,34</b>

<b>Forskel i omkostninger pr. vundet leveår</b>	Beregnet med AIP: 6.416.331 DKK
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]
<b>Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)</b>	Beregnet med AIP: 9.775.744 DKK
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]

### 3.6.1.2 IsaBorLenDex sammenlignet med DarLenDex

Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyse af IsaBorLenDex sammenlignet med DarLenDex er præsenteret i Tabel 3-17. Medicinrådets hovedanalyse estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem IsaBorLenDex og DarLenDex er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,29 QALY. Det svarer til en ICER [REDACTED]



**Tabel 3-15. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse sammenlignet med DarLenDex, diskonterede tal (DKK)**

	IsaBorLenDex	DarLenDex	Forskel
Lægemedielomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	■	■	■
Efterfølgende behandling	■	■	■
Bivirkningsomkostninger	■	■	■
Monitoreringsomkostninger	■	■	■
Patientomkostninger	■	■	■
<b>Totale omkostninger</b>	■	■	■
Totale leveår	11,21	10,68	0,53
<b>Totale QALY</b>	<b>6,56</b>	<b>6,28</b>	<b>0,29</b>

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1.024.056 DKK
	Beregnet med SAIP: ■
	Beregnet med AIP: 1.873.882 DKK
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med SAIP: ■

### 3.6.1.3 IsaBorLenDex sammenlignet med DarBorMelPred

Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyse af IsaBorLenDex sammenlignet med DarBorMelPred er præsenteret i Tabel 33-18. Medicinrådets hovedanalyse estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem IsaBorLenDex og DarBorMelPred er ca. ■ DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,56 QALY. Det svarer til en ICER på ca. ■ DKK pr. QALY.

**Tabel 33-16. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse sammenlignet med DarBorMelPred, diskonterede tal (DKK)**

	IsaBorLenDex	DarBorMelPred	Forskel
Lægemedielomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	■	■	■
Efterfølgende behandling	■	■	■
Bivirkningsomkostninger	■	■	■



Monitoreringsomkostninger	■	■	■
Patientomkostninger	■	■	■
<b>Totale omkostninger</b>	<b>■</b>	<b>■</b>	<b>■</b>
Totale leveår	11,21	10,17	1,04
<b>Totale QALY</b>	<b>6,56</b>	<b>6,01</b>	<b>0,56</b>

<b>Forskel i omkostninger pr. vundet leveår</b>	<b>Beregnet med AIP: 1.706.663 DKK</b>
	<b>Beregnet med SAIP: ■</b>
<b>Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)</b>	<b>Beregnet med AIP: 3.171.586 DKK</b>
	<b>Beregnet med SAIP: ■</b>

### 3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

#### Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet udfører en række deterministiske følsomhedsanalyser, men gør opmærksom på, at det med disse ikke er muligt at belyse den grundlæggende strukturelle usikkerhed, som er forbundet med resultatet af hovedanalysen (se Tabel 3-22).

Resultaterne af analysen er meget følsomme overfor selv mindre ændringer, da QALY-gevinsten er relativt lav, herunder ændringer i nytteværdier og behandlingsvarighed, RDI for isatuximab og HR.



**Tabel 3-17. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem BorLenDex og IsaBorLenDex sammenlignet med hovedanalysen, DKK**

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen) DKK/QALY
<b>Resultatet af hovedanalysen</b>			<b>0,34</b>	■	■
Nytteværdierne	Nytteværdierne for MAIA studiet anvendes	Usikkerhed om størrelsen af fald fra PF til PD	■	■	■
RDI for isatuximab	RDI på 100% anvendes for isatuximab	Undersøge betydningen af doseringen af isatuximab	<b>0,34</b>	■	■
OS-forskellen	HR samt konfidensintervallerne for HR anvendes fremfor fremskrivning med parametriske fordelinger*	Anvendelse af HR (1,28):	<b>0,72</b>	■	■
		Nedre (0,90):	<b>-0,21</b>	■	■
		Øvre (1,83):	<b>1,77</b>	■	■
PFS-forskellen	HR samt konfidensintervallerne HR anvendes fremfor fremskrivning med parametriske fordelinger*	Anvendelse af HR (1,70):	<b>0,33</b>	■	■
		Nedre (1,24):	<b>0,31</b>	■	■
		Øvre (2,32):	<b>0,36</b>	■	■
OS- og PFS-forskellen	HR samt konfidensintervallerne HR anvendes fremfor fremskrivning med parametriske fordelinger*	1		■	
		Nedre:	<b>-0,23</b>	■	■
		Øvre:	<b>1,79</b>	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen) DKK/QALY
-----------	-------------------	-----------	--------------------	----------------------------------	---

\* Disse følsomhedsanalyser er tilgangen til at estimerer hhv. PFS og OS ændret, hvor tilgangen til ekstrapoleringer for IsaBorLenDex er den samme som i Medicinrådets hovedanalyse, men BorLenDex estimeres ved at anvende HR overfor IsaBorLenDex-kurverne. Medicinrådet vurderer ikke at denne tilgang er retvisende blandt andet, da antagelsen om proportionale hazarder ikke anses som værende opfyldt (se afsnit 2.3.3).



Tabel 3-18. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem DarLenDex og IsaBorLenDex sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen) DKK/QALY
<b>Resultatet af hovedanalysen</b>			<b>0,29</b>	■	■
Nytteværdierne	Nytteværdierne for MAIA studiet anvendes	Usikkerhed om størrelsen af fald fra PF til PD	■	■	■
RDI for isatuximab	RDI på 100% anvendes for isatuximab	Undersøge betydningen af doseringen af isatuximab	<b>0,29</b>	■	■
OS-forskellen	Konfidensintervallerne for den indirekte sammenligning med OS anvendes samt 1:	Nedre (0,85):	<b>-0,35</b>	■	■
		Øvre (1,45):	<b>1,12</b>	■	■
PFS-forskellen	Konfidensintervallerne for den indirekte sammenligning med PFS:	Nedre (1,04):	<b>0,27</b>	■	■
		Øvre (1,79):	<b>0,31</b>	■	■
OS- og PFS-forskellen	HR samt konfidensintervallerne HR anvendes fremfor fremskrivning med parametriske fordelinger*	1	-	■	■
		Nedre:	<b>-0,37</b>	■	■
		Øvre:	<b>1,14</b>	■	■



**Table 3-19. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem DarBorMelPred og IsaBorLenDex sammenlignet med hovedanalysen, DKK**

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen) DKK/QALY
<b>Resultatet af hovedanalysen</b>			<b>0,56</b>	■	■
Nytteværdierne	Nytteværdierne for MAIA studiet anvendes	Usikkerhed om størrelsen af fald fra PF til PD	■	■	■
RDI for isatuximab	RDI på 100% anvendes for isatuximab	Undersøge betydningen af doseringen af isatuximab	<b>0,56</b>	■	■
OS-forskellen	Konfidensintervallerne for den indirekte sammenligning med OS	Nedre (0,93):	<b>-0,12</b>	■	■
		Øvre (1,60):	<b>1,37</b>	■	■
PFS-forskellen	Konfidensintervallerne for den indirekte sammenligning med PFS anvendes samt 1:	Nedre (1,51):	<b>0,54</b>	■	■
		Øvre (2,58):	<b>0,58</b>	■	■
OS- og PFS-forskellen	HR samt konfidensintervallerne HR anvendes fremfor fremskrivning med parametriske fordelinger*	1	-	■	■
		Nedre:	<b>-0,14</b>	■	■
		Øvre:	<b>1,39</b>	■	■



### Probabilistisk følsomhedsanalyse

Der er væsentlige strukturelle usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse såsom det umodne datagrundlag, at OS- og PFS-gevinster generelt er overestimeret (se afsnit 3.1 for uddybning), samt at antagelsen om proportionale hazarder i de indirekte sammenligninger ikke nødvendigvis er opfyldt. Derfor vurderer Medicinrådet, at det ikke er meningsfuldt at præsentere en PSA for sammenligningerne mellem IsaBorLenDex og hhv. BorLenDex, DarLenDex og DarBorMelPred.

## 3.1 Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel opsummerer de væsentligste usikkerheder ved de estimerede ICER(s) for cost-utility-analyser. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens eventuelle følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 3.6.2.

**Tabel 3-20. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved de estimerede ICER(s)**

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
<b>Strukturelt</b>		
Studieforskel og overførbare til klinisk praksis	Studiernes patientpopulationer er forskellige. For sammenligningerne med hhv. DarLenDex og DarBorMelPred er analysen vægtet for at mindske forskellen.  Effekterne i de kliniske studier forventes at være overestimeret ift. forventet effekt i dansk klinisk praksis.	Medicinrådet har ikke haft mulighed for at belyse usikkerhed såsom udfordringer ift. studiesammenlignelighed og overførbare til dansk klinisk praksis. Dertil er det ikke muligt at vurdere, om de nævnte usikkerheder vil påvirke de relative effektestimater.
Umodent datagrundlag	Datagrundlaget i den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på studier med umodne data, hvilket gør sig gældende for både PFS og OS. Kaplan-Meier kurverne for lægemidlerne i de komparative analyser viser for OS ingen forskel op til ca. 60 måneder og derfra mange censureringer. Der er ingen evidens, som kan indikere om kurverne vil adskille sig efter 60 måneder.	Medicinrådet har belyst parameterusikkerhed vedr. størrelsen af HR'ere i følsomhedsanalyser (se nederste kolonne i denne tabel).  For PFS varierer betydningen af denne usikkerhed for hver komparativ analyse, da opfølgningstiden er forskellig studierne imellem.



Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Manglende proportionale hazarder for de indirekte sammenligninger med DarBorMelPred og DarLenDex	Ved sammenligning med DarLenDex og DarBorMelPred anvendes HR'ere fra indirekte sammenligninger til at estimere QALY-gevinsten (HR for OS og PFS) og de inkrementelle omkostninger (HR for PFS)  Antagelsen om proportionale hazarder for PFS og OS er ikke opfyldt.	Det er ikke muligt at belyse, hvad denne antagelse har af betydning, da de sundhedsøkonomiske analyser beror på de estimerede HR'ere fra de indirekte sammenligninger. Når der ikke er proportionale hazardrater er den estimerede HR ikke et validt mål. Betydning for analyserne er svær at retningsbestemme.
Nytteværdierne fra IMROZ-studiet	Faldet i nytteværdierne fra PF til PD vurderes at være meget lavt, når disse baseres på HRQoL fra IMROZ-studiet.	Medicinerådet har i en følsomhedsanalyse anvendt nytteværdierne fra MAIA-studiet, hvor der er større forskel mellem PF og OS. Dette resulterer i, at QALY-gevinsten stiger med ca. 0,1 QALYS og ICER'en falder. Ift. betydningen for ICER'en varierer størrelsesordenen for hver komparativ analyse, se afsnit 3.6.2.
Behandlingsvarighed	Medicinerådet anvender PFS-kurverne som proxy for behandlingsvarighed for alle behandlinger for at sikre konsistens på tværs af lægemidlerne, men da der kan behandles frem til progression eller uønsket toxicitet, vil behandlingsvarighederne potentielt være kortere end tid til progression.	Medicinerådet vurderer, at det ikke er muligt at belyse behandlingsvarigheden på en retvisende måde på tværs af de forskellige behandlingskombinationer.
<b>Parameter</b>		
Umodne OS og PFS-data	Det umodne datagrundlag medfører, at OS og PFS er behæftet med væsentlig usikkerhed, hvilket blandt andet afspejles i brede konfidensintervaller for de forskellige HR.	Medicinerådet har anvendt de øvre- og nedre konfidensintervaller for HR i følsomhedsanalyse.



Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
		Betydning for analyserne varierer for hver komparativ analyse, se afsnit 3.6.2.
Den samlede parameterusikkerhed	Der er grundlæggende strukturelle usikkerheder, der ikke kan belyses med scenarier og/eller følsomhedsanalyser	Den probabilistiske analyse er ikke meningsfuld og den samlede parameterusikkerhed kan således ikke belyses (se afsnit 3.6.2)

## 4. Budgetkonsekvenser

Medicinrådet præsenterer i denne sag ikke en budgetkonsekvensanalyse, da Medicinrådet er ved at opdatere behandlingsvejledningen og senere lægemiddelrekommandationen for behandling i første linje til patienter med knoglemarvskræft, som ikke er HDT-egne.

Den opdaterede lægemiddelrekommandation kommer til at afgøre fordelingen af, hvilke lægemidler som skal anvendes i første linje. Det er derfor ikke muligt at komme med et retvisende estimat for, hvordan budgetkonsekvenserne vil være før lægemiddelrekommandation er opdateret.



## 5. Referencer

1. Produktresumé isatuximab (sarclisa) [internet]. [citeret 22. maj 2025]. Tilgængelig fra: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200530148173/anx\\_148173\\_da.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200530148173/anx_148173_da.pdf)
2. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose). København; 2019.
3. medicinradets-anbefaling-vedr-daralendex-til-myelomatose-vers-1-1-x.pdf [internet]. [citeret 22. maj 2025]. Tilgængelig fra: <https://filer.medicinraadet.dk/media/s5bpqzns/medicinradets-anbefaling-vedr-daralendex-til-myelomatose-vers-1-1-x.pdf>
4. Kræftens Bekæmpelse. Statistik om myelomatose [internet]. 2019 [citeret 20. februar 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/myelomatose-knoglemarvskræft/statistik-myelomatose/>.
5. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2017. 2017;[Danish].
6. Dansk Myelomatose Database. Dansk Myelomatose Database Årsrapport 2023 [internet]. [citeret 27. februar 2025]. Tilgængelig fra: <https://test25.rm.dk/siteassets/de-kliniske-kvalitetsdatabaser/databaser/myelomatose/aarsrapporter/damyda-aarsrapport-2023.pdf>
7. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Dansk Myelomatose Database Årsrapport 2021 [internet]. 2021. Tilgængelig fra: [https://www.sundhed.dk/content/cms/89/4689\\_myelomatose\\_aarsrapport\\_2020\\_publiceret.pdf](https://www.sundhed.dk/content/cms/89/4689_myelomatose_aarsrapport_2020_publiceret.pdf)
8. Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma | New England Journal of Medicine [internet]. [citeret 22. maj 2025]. Tilgængelig fra: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2400712?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2400712?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
9. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(11):1582–96.
10. Facon T, Moreau P, Weisel K, Goldschmidt H, Usmani SZ, Chari A, et al. Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed myeloma: MAIA long-term outcomes. *Leukemia*. 2025;39(4):942–50.
11. Mateos M-V, San-Miguel J, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone with or without daratumumab in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): final analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2025;26(5):596–608.



12. medicinradets-laegemiddelrek-og-behandlingsvejl-vedr-laegemidler-til-knoglemarvskraeft-vers-1-15.pdf [internet]. [citeret 5. september 2025]. Tilgængelig fra: <https://filer.medicinraadet.dk/media/vileiu2n/medicinradets-laegemiddelrek-og-behandlingsvejl-vedr-laegemidler-til-knoglemarvskraeft-vers-1-15.pdf>
13. medicinrådets-omkostningsanalyse-for-primærbehandling-af-knoglemarvskræft-version-1-0-adlegacy.pdf [internet]. [citeret 23. oktober 2025]. Tilgængelig fra: <https://filer.medicinraadet.dk/media/wiuj4dgx/medicin%C3%A5dets-omkostningsanalyse-for-prim%C3%A6rbehandling-af-knoglemarvskr%C3%A6ft-version-1-0-adlegacy.pdf>
14. Medicinrådets anbefaling vedr. daratumumab i komb. med lenalidomid og dexamethason-vers. 2.0-X.pdf [internet]. [citeret 23. september 2025]. Tilgængelig fra: <https://medarbejder.medicinraadet.dk/cases/EMS9/EMS-2022-00066/Dokumenter/Revurdering%20-%20februar%202025/R%C3%A5dsm%C3%B8de%2021-05-2025/1.%20Udsending%20-%20r%C3%A5dsm%C3%B8de%2021-05-2025/Medicin%C3%A5dets%20anbefaling%20vedr.%20daratumumab%20i%20komb.%20med%20lenalidomid%20og%20dexamethason-vers.%202.0-X.pdf>
15. Abstract: P968 Title: FINAL SURVIVAL ANALYSIS OF DARATUMUMAB PLUS LENALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE VERSUS LENALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE IN TRANSPLANT-INELIGIBLE PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA: MAIA STUDY [internet]. [citeret 20. november 2025]. Tilgængelig fra: [https://library.ehawe.org/eha/2024/eha2024-congress/document?c\\_id=421032&cm\\_id=435865&type=document435865](https://library.ehawe.org/eha/2024/eha2024-congress/document?c_id=421032&cm_id=435865&type=document435865)
16. sarclisa-h-c-004977-ii-0030-epar-assessment-report-variation\_en.pdf [internet]. [citeret 4. september 2025]. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/sarclisa-h-c-004977-ii-0030-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/sarclisa-h-c-004977-ii-0030-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
17. Medicinradets vurdering af ciltacabtagene-autoleucel (cilta-cel) til recidiverende og refraktaer knoglemarvskraeft vers-1-0-x.



## 6. Sammensætning af fagudvalg

Forvaltningslovens § 3, stk. 2/§ 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg, samt for fagudvalgsmedlemmer, som er specifikt inhabile ift. IsaBorLenDex-vurderingen.

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



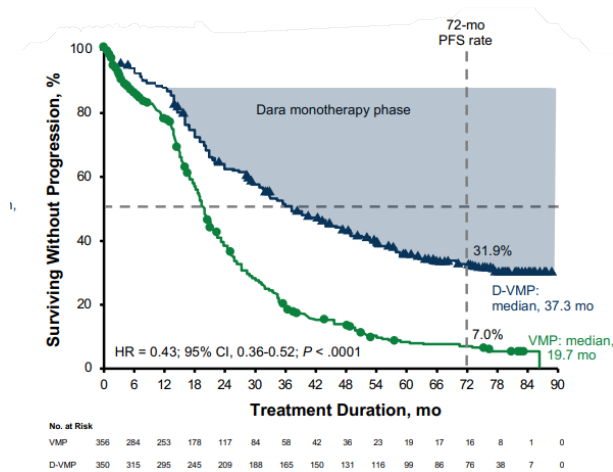
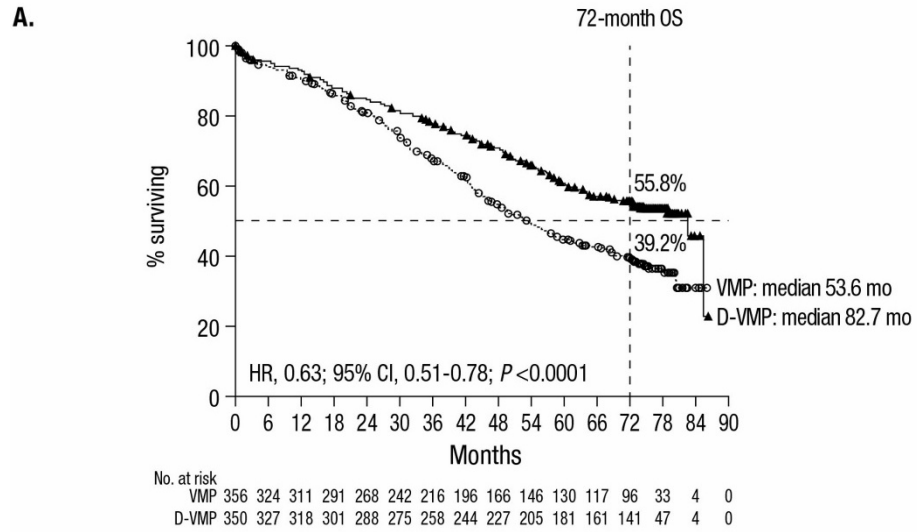
## 7. Versionslog

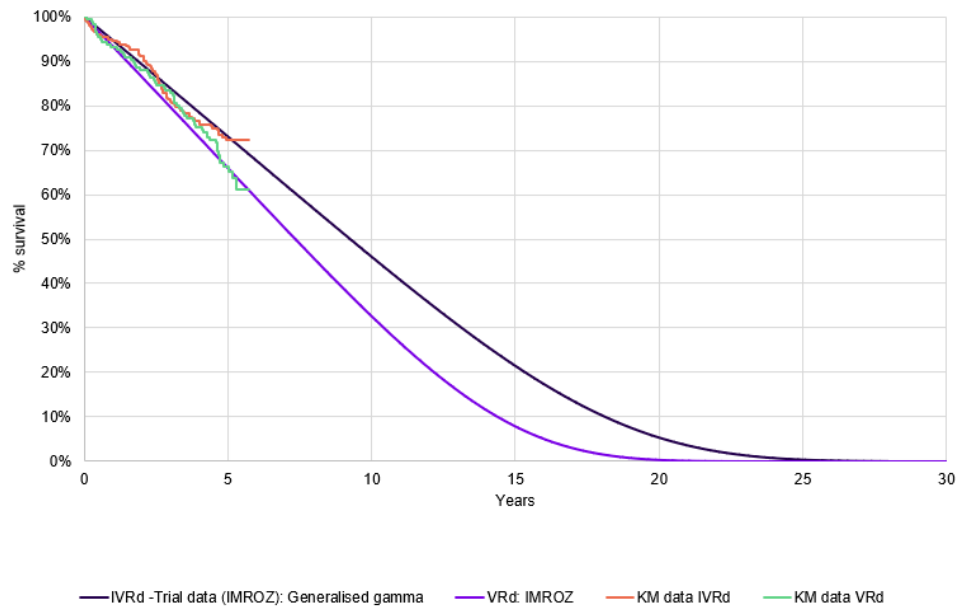
Version	Dato	Ændring
2.0	2. juli 2026	Revurderet på baggrund af ny pris.
1.0	29. april 2026	Godkendt af Medicinrådet.



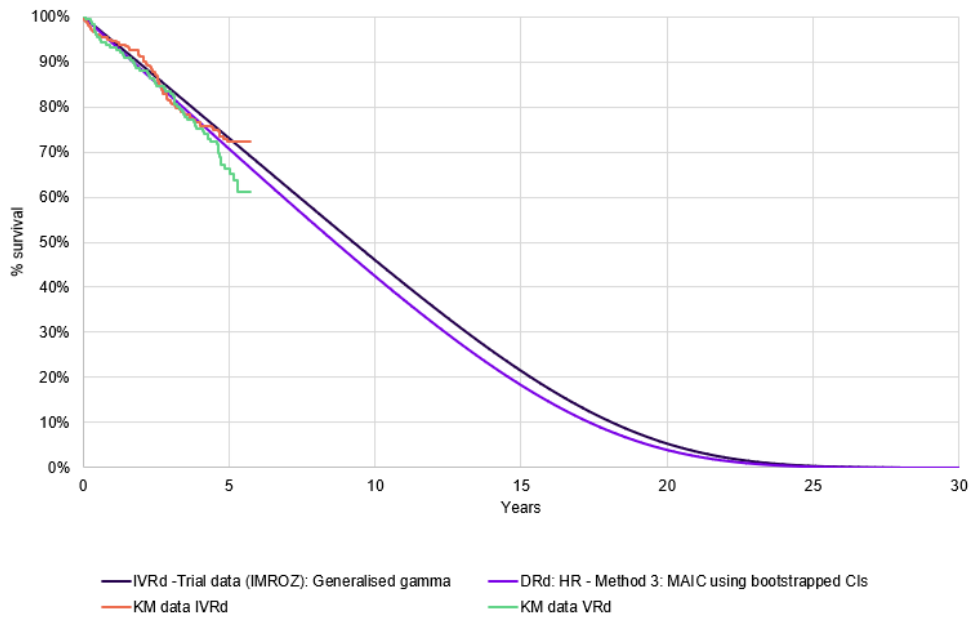
# 8. Bilag

ALYCONE 2022 data cut

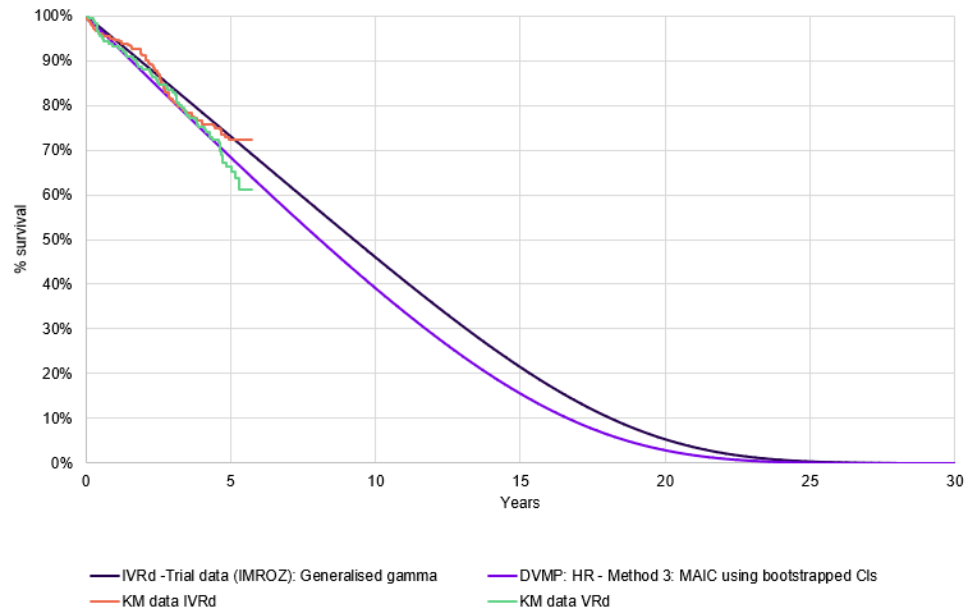




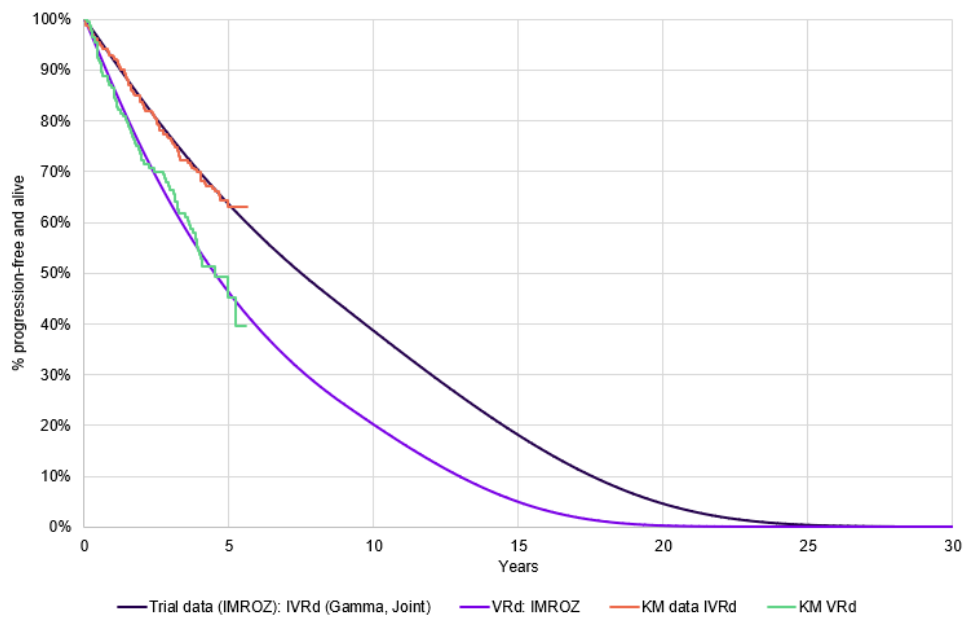
Figur 8-1 – Ansøgers valgte OS-ekstrapoleringskurver for IsaBorLenDex og BorLenDex



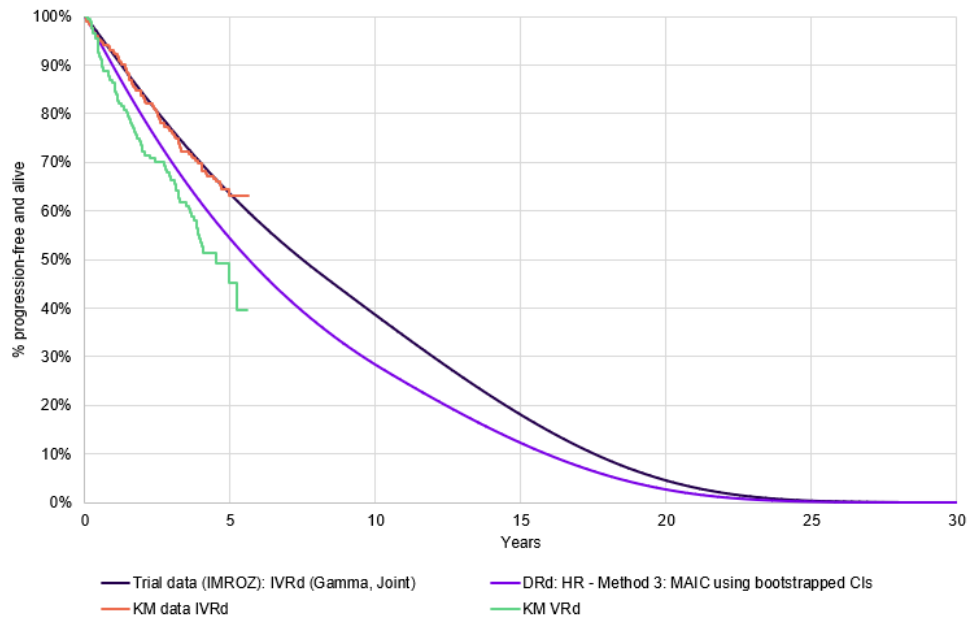
Figur 8-2 – Ansøgers valgte OS-ekstrapoleringskurver for IsaBorLenDex og DarLenDex



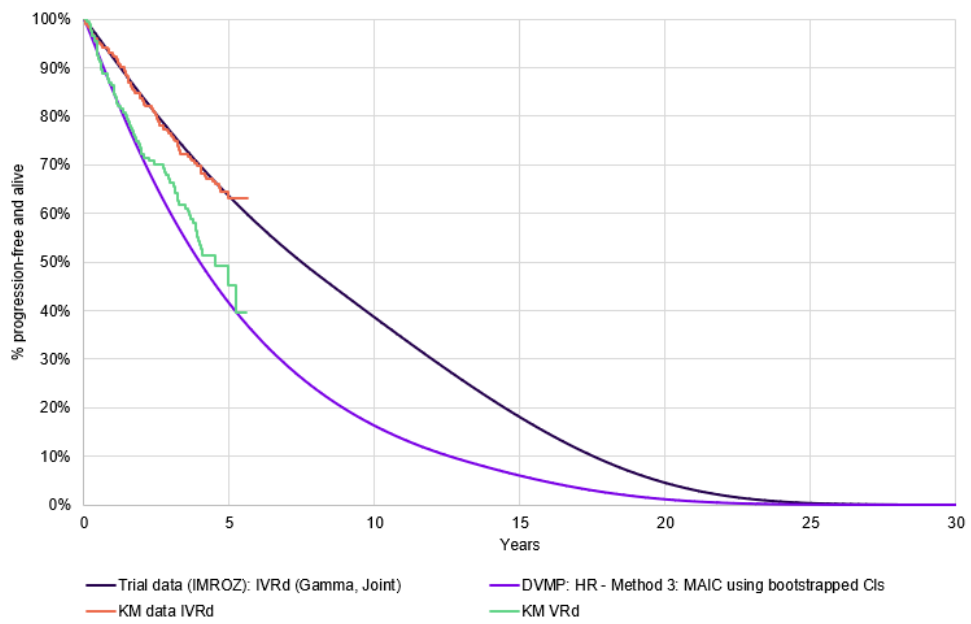
Figur 8-3 – Ansøgers valgte OS-ekstrapoleringskurver for IsaBorLenDex og DarBorMelPred



Figur 8-4 – Ansøgers valgte PFS-ekstrapoleringskurver for IsaBorLenDex og BorLenDex



**Figur 8-5 – Ansøgers valgte PFS-ekstrapoleringskurver for IsaBorLenDex og DarLenDex**



**Figur 8-6 – Ansøgers valgte PFS-ekstrapoleringskurver for IsaBorLenDex og DarBorMelPred**



**Tabel 8-1. Fordelingen af efterfølgende behandling fordelt på, hvilken behandling patienterne modtog i første linje.**

1 linje:		IsaBorLenDex	BorLenDex	DarLenDex	DarBorMelPred
2. linje	Kd	25%	-	22%	22%
	Rd	5%	-	10%	10%
	KRd	5%	-	35%	35%
	DVd	-	45%	-	-
	DRd	-	15%	-	-
	PVd	5%	7%	-	-
	PCd	15%	-	-	-
	-	45 %	33%	33%	33%
3. linje	Pd	5%	30%	40%	40%
	PVd	-	5%	5%	5%
	Kd	25%	20%	10%	10%
	PCd	25%	-	-	-
	-	45%	45%	45%	45%

**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)