

Medicinrådets anbefaling vedr. daratumumab i kombi- nation med lenalidomid og dexamethason

*Til behandling af patienter med
nydiagnosticeret myelomatose, som ikke er
kandidater til autolog stamcelle-
transplantation*

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 21. maj 2025

Ikrafttrædelsesdato 21. maj 2025

Dokumentnummer 216325

Versionsnummer 2.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Daratumumab (Darzalex)

Indikation Daratumumab (Darzalex) i kombination med lenalidomid og dexamethason til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som ikke er kandidater til autolog stamcelletransplantation.

Lægemiddelfirma Janssen-Cilag

ATC-kode L01FC01

Sagsbehandling

Proces Revurdering 16-ugers proces

Anmodning om revurdering modtaget fra ansøger 27. februar 2025

Opstart af sagsbehandlingstiden 14. april 2025

Rådets anbefaling 21. maj 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 4 uger og 3 dage (23 dage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende knoglemarvskræft (myelomatose)



Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason (DaraLenDex) til nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, som ikke er egnede til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.

DaraLenDex kan bremse sygdomsudviklingen i en periode og forlænge patienternes liv i samme grad som de nuværende behandlinger (daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison og bortezomib i kombination med lenalidomid og dexamethason).

Bivirkningsprofilen ved DaraLenDex er dog forskellig fra de nuværende behandlinger.

Daratumumab er en dyr behandling, som anvendes i flere behandlingslinjer og til flere patientpopulationer. En anbefaling af DarLenDex med nuværende pristilbud forventes samlet set at medføre væsentlige besparelser i sundhedsvæsenet. Derfor anbefaler Medicinrådet DaraLenDex.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason (DaraLenDex) til behandling af patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som ikke er kandidater til autolog stamcelletransplantation.

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

Myelomatose

Knoglemarvskræft (myelomatose) er en uhelbredelig, livstruende og livsforkortende, men behandlingsfølsom hæmatologisk kræftsygdom. Knoglemarvskræft er den næsthyppest hyppigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark, hvor i alt ca. 2.300 patienter anslås at leve med sygdommen [2]. Der diagnosticeres ca. 380 behandlingskrævende patienter om året i Danmark, og medianalder ved diagnose er ca. 71 år [3]. 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)* [5].

De seneste overlevelseshdata på danske patienter er i henhold til RKKP-årsrapporten: 3-årsoverlevelse < 70 år: 82 %, 3-årsoverlevelse > 70 år: 58 %, 3-årsoverlevelse hele gruppen: 69 %, 5-årsoverlevelse < 70 år: 69 %, 5-årsoverlevelse > 70 år: 40 % og 5-årsoverlevelse hele gruppen: 53 %.

Daratumumab

Daratumumab er et humaniseret monoklonalt antistof rettet mod membranproteinet CD38, der er udtrykt på mange immunceller og særligt på maligne plasmaceller. Cellerne dræbes via antistofafhængig cytotoxicitet.

Anbefalet dosis af daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason til patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som ikke er kandidater til autolog stamcelletransplantation, er 1.800 mg subkutan i følgende uger:

Uge 1 til 8: ugentligt (i alt 8 doser)

Uge 9 til 24: hver anden uge (i alt 8 doser)

Uge 25 og frem, indtil sygdomsprogression: hver fjerde uge.

Nuværende behandling i Danmark

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.



Behandlingen af nydiagnosticerede patienter, der er uegnede til HDT, er i henhold til Medicinrådets nuværende anbefalinger en kombination af enten bortezomib, lenalidomid og dexamethason (BorLenDex) eller daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison (DaraBorMelPred). Alternativt lenalidomid og dexamethason (LenDex) til patienter, der ønsker ren peroral behandling [2].

Effekt og sikkerhed

Vurderingen af daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason er baseret på en indirekte sammenligning over for flere komparatorer. Ansøger har foretaget en netværksmetaanalyse (NMA), som inkluderer 11 studier identificeret i en systematisk litteratursøgning, hvoraf der inkluderes estimater for OS og PFS. Netværket omfatter således 10 unikke behandlingsarme i en enkeltstregen NMA-struktur, hvor behandling med lenalidomid og dexamethason er referencekomparator.

Der er stor usikkerhed om sammenligningen af DaraLenDex over for DaraBorMelPred pga. usikkerheder ved ansøgers NMA (afsnit 2.4.1), og derfor vurderer Medicinrådet, at det ikke kan konkluderes, om DaraLenDex eller DaraBorMelPred er bedst på effektmålet OS pga. den metodiske usikkerhed ved NMA'en og det brede konfidensinterval. Det foreliggende Kaplan-Meier-data fra MAIA og ALCYONE viser dog, at en eventuel forskel vil være meget begrænset.

Med hensyn til den indirekte sammenligning af DaraLenDex over for BorLenDex vurderer Medicinrådet ligeledes, at det ikke kan konkluderes, om DaraLenDex eller BorLenDex er bedst på effektmålet OS.

Der gælder mange af de samme usikkerheder ved vurdering af PFS som ved OS, og Medicinrådet vurderer også, at det er usikkert, om DaraLenDex eller DaraBorMelPred er bedst på effektmålet PFS. Medicinrådet vælger dog på baggrund af en kvalitativ sammenligning af PFS-data for ALCYONE og MAIA at benytte ansøgers hazard ratioer fra NMA'en for DaraLenDex over for DaraBorMelPred og derved antage, at DaraLenDex er lidt bedre. På samme vis antages det, at DaraLenDex har en bedre effekt på PFS end BorLenDex ved at benytte HR for PFS fra NMA'en.

Ift. sikkerhed kan Medicinrådet ikke på baggrund af de forskellige studier – MAIA, ALCYONE og SWOG S0777 – konkludere, om DaraLenDex, DaraBorMelPred eller BorLenDex medfører flest grad ≥ 3 uønskede hændelser, men vurderer, at bivirkningsprofilerne er forskellige. Derudover er der mere hæmatologisk toksicitet ved behandling med DaraLenDex og DaraBorMelPred, mens behandling med BorLenDex er forbundet med større forekomst af perifer neuropati, som er en hyppig årsag til dosisafbrydelse i dansk klinisk praksis.

Omkostningseffektivitet

Analysen tager udgangspunkt i effektdata for progressionsfri og samlet overlevelse, bivirkninger og livskvalitetsdata fra MAIA-studiet samt information fra en netværksmetaanalyse (NMA). Til at modellere livskvalitet benyttes en kombination af rapporteret EQ-5D-5L-data fra MAIA og litteraturbaseret livskvalitet. Til at modellere livskvaliteten i stadierne progressionsfri og post-progression anvendes EQ-5D-5L-data fra MAIA, der vægtes med danske preferencevægte. Det vurderes, at de observerede



uønskede hændelser ikke i tilstrækkelig grad er opfanget af EQ-5D-5L-studiedata, hvorfor litteraturbaserede livskvalitetsdata benyttes til at modellere fald i livskvalitet som følge af observerede uønskede hændelser.

Medicinerådet har vurderet den indsendte analyse og antagelserne for denne. På baggrund af Medicinerådets gennemgang er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler det mest sandsynlige forløb i dansk klinisk praksis. Det inkluderer primært ændringer i antagelser vedr. anvendelse af NMA til modellering af progressionsfri og samlet overlevelse for daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason, rutinemæssig monitorering, efterfølgende behandlinger og patientantal.

Usikkerheder

Resultaterne er behæftet med væsentlige usikkerheder. De væsentligste usikkerheder fremgår herunder.

NMA'en er forbundet med stor usikkerhed, idet mange af de grundlæggende metodiske antagelser for en NMA er udfordret. Derfor er der usikkerhed ved at benytte NMA'en til at sammenligne DaraLenDex over for DaraBorMelPred. Sammenligningen af DaraLenDex over for BorLenDex i NMA'en er mere en indirekte sammenligning med fælles komparator og derfor mindre metodisk usikker, men med forskellige studiepopulationer.

Ekstrapoleringen af PFS- og OS-data for DaraLenDex, DaraBorMelPred og BorLenDex forekommer ikke klinisk plausibel ift. erfaring fra dansk klinisk praksis. Derfor anvender Medicinerådet hazard ratioer fra NMA'en over for ekstrapoleret LenDex til at estimere OS og PFS for DaraLenDex, DaraBorMelPred og BorLenDex.

Der er usikkerheder forbundet med de kliniske antagelser og økonomiske estimater, som er definerende for efterfølgende behandling, da de efterfølgende behandlinger givet i de respektive studier, som NMA'en baseres på, ikke er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis, og dette kan have betydning for, om den estimerede effekt er korrekt.

Resultater

Resultaterne fra den analyse, som Medicinerådet finder mest sandsynlig (hovedanalysen), for sammenligning med daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison (DaraBorMelPred) er præsenteret i Tabel A. Analysen viser, at ibrugtagning af DaraLenDex vil resultere i inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK, svarende til [REDACTED] DKK pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY).

De inkrementelle omkostninger drives hovedsageligt af forskellen i lægemiddelomkostninger. Begge behandlingsregimer er behandling indtil progression, som er gældende for alle 3 lægemidler ved DaraLenDex, mens det kun er gældende for daratumumab i DaraBorMelPred. Ydermere forlænger DaraLenDex tiden til progression over for DaraBorMelPred, og derfor er behandlingsvarigheden længere, hvorfor DaraLenDex fremstår som en dyrere behandling.

Resultaterne for sammenligning med bortezomib i kombination med lenalidomid og dexamethason (BorLenDex) er præsenteret i Tabel B. Analysen viser, at ibrugtagning af



DaraLenDex vil resultere i inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK, svarende til ca. [REDACTED] DKK pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY). For begge sammenligninger er de inkrementelle omkostninger i høj grad drevet af lægemiddelomkostninger til daratumumab, mens der er meget lille forskel på QALY-gevinsten pga. antagelsen om ens samlet overlevelse.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse ved sammenligning med DaraBorMelPred, diskonterede tal

	DaraLenDex	DaraBorMelPred	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	5,97	5,97	0
Totale QALY	4,48	4,47	0,02
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Kan ikke beregnes grundet ingen forskel i leveår.		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 67.420.069 DKK/QALY Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK/QALY		

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

	DaraLenDex	BorLenDex	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	5,97	5,97	0,00
Totale QALY	4,48	4,41	0,07
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Kan ikke beregnes grundet ingen forskel i leveår.		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 40.360.379 DKK/QALY Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK/QALY		

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af DaraLenDex som mulig standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5 sammenlignet med BorLenDex og LenDex. Når analysen er udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 109 mio. DKK i år 5.



Dette estimat er baseret på, at 90 % af det samlede årlige patientantal vil modtage en daratumumab-baseret behandling ved en eventuel anbefaling.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	12
1.1	Om vurderingen	12
1.2	Myelomatose	12
1.3	Daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason	13
1.4	Nuværende behandling	14
2.	Effekt og sikkerhed	17
2.1	Litteratursøgning.....	17
2.2	Kliniske studier	18
2.2.1	MAIA	19
2.2.2	ALCYONE	19
2.2.3	SWOG S0777	19
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål	20
2.3.1	Population	22
2.3.2	Intervention	24
2.3.3	Komparator	25
2.3.4	Effektmål	26
2.4	Sammenligning af effekt	26
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	26
2.4.2	Samlet Overlevelse (OS)	27
2.4.3	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression-free survival</i> (PFS))	34
2.4.4	Helbredsrelateret livskvalitet (EORTC QLQ-C30)	41
2.5	Sammenligning af sikkerhed	42
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	44
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	45
3.1	Analyseperspektiv	45
3.2	Model	45
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet	47
3.4	Omkostninger	50
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	50
3.4.2	Hospitalsomkostninger	51
3.4.3	Bivirkningsomkostninger	53
3.4.4	Efterfølgende behandlinger	53
3.4.5	Patientomkostninger	56
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	57
3.6	Resultater	58
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse for sammenligning med DaraBorMelPred	58



3.6.2	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse for sammenligning med BorLenDex	59
3.6.3	Medicinrådets følsomhedsanalyser	59
4.	Budgetkonsekvenser	62
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	62
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	63
5.	Diskussion.....	63
6.	Referencer	66
7.	Sammensætning af fagudvalg	69
8.	Versionslog	70
9.	Bilag.....	71



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. Se fagudvalgets sammensætning på side 69.



Begreber og forkortelser

BorLenDex:	Bortezomib, lenalidomid og dexamethason
DaraBorMelPred:	Daratumumab, bortezomib, melphalan og prednison
DaraLenDex:	Daratumumab, lenalidomid og dexamethason
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HDT:	Højdosiskemoterapi med stamcellestøtte
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IMWG:	<i>International Myeloma Working Group</i>
ISS:	<i>International staging system</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
LenDex:	Lenalidomid og dexamethason
NDMM:	<i>Newly Diagnosed Multiple Myeloma</i>
NMA:	Netværksmetaanalyse
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	Samlet overlevelse
PFS:	Progressionsfri overlevelse
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
Rd:	Lenalidomid og dexamethason
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som ikke er kandidater til autolog stamcelletransplantation.

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

Janssen-Cilag fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 19. november 2019.

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

1.2 Myelomatose

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

Knoglemarvskræft er den næsthyppigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark, hvor i alt ca. 2.300 patienter anslås at leve med sygdommen [2]. Der diagnosticeres ca. 380 behandlingskrævende patienter om året i Danmark, og medianalder ved diagnose er ca. 71 år [3]. Risikoen for at få knoglemarvskræft stiger med alderen og forekommer lidt hyppigere hos mænd end hos kvinder [1]. Antallet af patienter med knoglemarvskræft er stigende på grund af befolkningens stigende middellevealder og forbedrede behandlingsmuligheder gennem de seneste tre årtier. Prognosen er forbedret efter indførelsen af højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT) i begyndelsen af 1990'erne, efterfulgt af nye lægemidler (proteasomhæmmere, immunmodulerende



stoffer (IMiDs) og monoklonale antistoffer) samt forbedret knoglebeskyttende behandling.

I dag er halvdelen af de patienter, der behandles med HDT, fortsat i live efter ca. 7 år (den mediane overlevelse). Den mediane overlevelse for de patienter, der ikke er kandidater til HDT, er ca. 3 år [4]. Den mediane overlevelse for hele gruppen er 5 år.

De seneste år er prognosen for patienter med myelomatose blevet gradvist forbedret, herunder en ca. 10 %-points stigning i både 3- og 5-årsoverlevelsen i løbet af de seneste 6-8 år. De seneste overlevelseshistorier på danske patienter er i henhold til RKKP-årsrapporten: 3-årsoverlevelse < 70 år: 82 %; 3-årsoverlevelse > 70 år: 58 %, 3-årsoverlevelse hele gruppen: 69 %. 5-årsoverlevelse < 70 år: 69 %, 5-årsoverlevelse > 70 år: 40 %, 5-årsoverlevelse hele gruppen: 53 % [5].

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 [1].

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. Valg af behandling bør derfor foretages under hensyntagen til den enkelte patients risikoprofil [2,3,4].

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 Daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason

Daratumumab er et humaniseret monoklonalt antistof rettet mod membranproteinet CD38, som er involveret i celleadhæsion, migration og signalering. CD38 findes på mange immunceller, men er særlig højt udtrykt på maligne plasmaceller, som dræbes via antistof-afhængig cytotoxicitet.

Daratumumab (Darzalex) i kombination med lenalidomid og dexamethason er indiceret til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som ikke er kandidater til autolog stamcelletransplantation.

Derudover har daratumumab en række andre indikationer listet nedenfor:



- i kombination med lenalidomid og dexamethason eller med bortezomib, melphalan og prednison til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som ikke er kandidater til autolog stamcelletransplantation
- i kombination med bortezomib, thalidomid og dexamethason til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som er kandidater til autolog stamcelletransplantation
- i kombination med lenalidomid og dexamethason eller bortezomib og dexamethason til behandling af voksne patienter med myelomatose, som tidligere har fået mindst én behandling
- som monoterapi til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, som tidligere har fået behandling med en proteasomhæmmer og et immunmodulerende middel, og som har vist sygdomsprogression under den sidste behandling.

Anbefalet dosis af daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason er 1.800 mg subkutan i følgende uger:

Uge 1 til 8: ugentligt (i alt 8 doser)

Uge 9 til 24: hver anden uge (i alt 8 doser)

Uge 25 og frem, indtil sygdomsprogression: hver fjerde uge.

Lenalidomid (25 mg) administreres oralt på dag 1-21 i behandlingsserier af 28 dages varighed.

Dexamethason administreres oralt 40 mg om ugen.

Daratumumab i kombination med i kombination med bortezomib, thalidomid og dexamethason til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som er kandidater til autolog stamcelletransplantation, er tidligere behandlet i Medicinrådet den 27. januar 2022 og blev **ikke anbefalet** som standardbehandling.

Daratumumab i kombination i kombination med bortezomib, melphalan og prednison (**DaraBorMelPred**) til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som ikke er kandidater til autolog stamcelletransplantation er tidligere behandlet i Medicinrådet den 23. juni 2021 og blev **anbefalet** som standardbehandling

1.4 Nuværende behandling

Behandlingen af knoglemarvskræft varetages på de hæmatologiske afdelinger.

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 (oftest yngre end 65-70 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 [10].



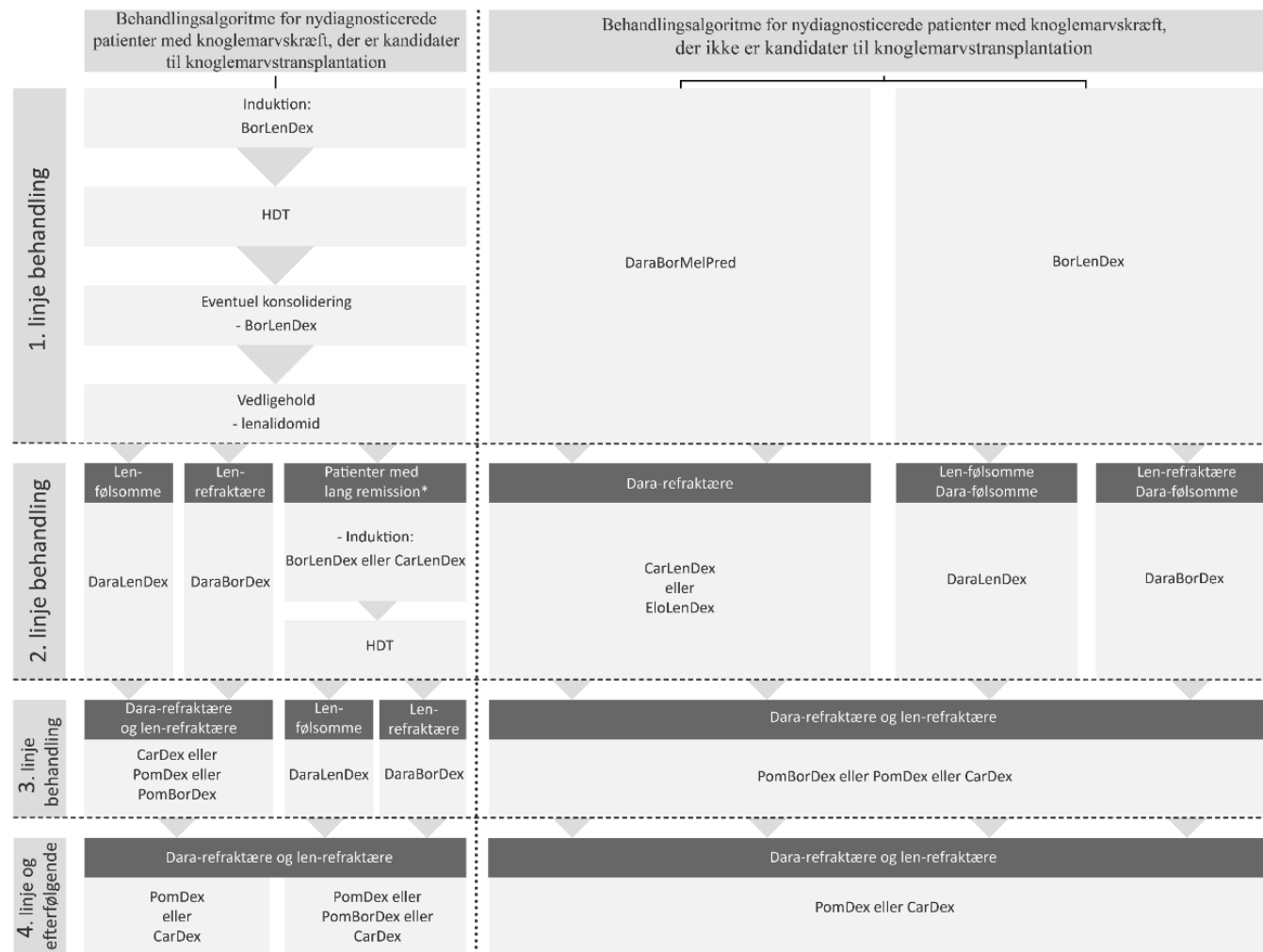
Ved knoglebrud, truende knoglebrud og medullært tværsnitssyndrom suppleres behandlingen med stråleterapi og/eller kirurgi. Behandlingen er ikke kurativ, så ud over forlænget overlevelse er målet med behandlingen at give patientenerne bedst mulig livskvalitet.

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. 380 patienter med knoglemarvskræft modtage behandling i 1. linje og 320 i 2. linje [4]. 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 95 % af patienterne 1. linjebehandling, 61 % 2. linjebehandling og 38 % 3. linjebehandling [5]. Således er der et frafald på ca. 1/3 af kohorten for hver behandlingslinje.

Myelomatosepatienter, der er uegnede til HDT

Patientgruppen der ikke er egnet til HDT-behandling udgør ca. 250 patienter årligt, svarende til ca. 2/3 af de behandlingskrævende nydiagnosticerede patienter.

Behandlingen af nydiagnosticerede patienter, der er uegnet HDT, er i henhold til Medicinrådets nuværende anbefalinger en kombination af enten bortezomib, lenalidomid og dexamethason (BorLenDex) eller daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison (DaraBorMelPred). Alternativt lenalidomid og dexamethason (LenDex) til patienter, der ønsker ren peroral behandling [11].



*I for patienter i vedligeholdelsesbehandling er lang remission > 3 år.
Uden vedligeholdelsesbehandling er lang remission = 1,5 år.

Figur 1. Oversigt over nuværende behandlingsalgoritme for patienter med myelomatos

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning efter randomiserede kontrollerede forsøg af relevans for behandlingskombinationen DaraLenDex eller komparatorer til behandling af knoglemarvskræft hos nyligt diagnosticerede patienter med multipel myeloma (NDMM), der ikke er egnede til HDT, hvilket ansøger vurderer er følgende behandlinger: DaraBorMelPred, BorMelPred, BorLenDex og LenDex. Den initiale litteratursøgning blev udført i 2017 og er blevet opdateret 5 gange siden, hvoraf den seneste er fra den 24. marts 2021.

Ansøger identificerer 45 kliniske forsøg, hvoraf 34 ekskluderes som irrelevante ift. at foretage en indirekte sammenligning af relevante komparatorer i dansk klinisk praksis. Det vil sige, at 11 forskellige kliniske forsøg informerer ansøgers netværksmetaanalyse og udgør tilsammen 10 unikke behandlingsarme.

Ansøger inkluderer de tre kliniske forsøg: MAIA, ALCYONE og SWOG S0777, da disse forsøg omhandler interventioner, som er relevante ift. dansk klinisk praksis. De er beskrevet i Tabel 1.

2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier:

Reference (titel, forfatter, tidsskrift, år)	Studie navn	NCT-nummer	Studiedato	Sammenligning
Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, 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. Lancet Oncol. 2021 Nov;22(11):1582-1596. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00466-6. Epub 2021 Oct 13 [19].	MAIA (MMY3008)	NCT02252172	Start: 1 April 2008 Primary completion date: 1 July 2016 Ongoing	Dara + Rd vs. Rd
Mateos MV, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2020 Jan 11;395(10218):132-141. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32956-3. Epub 2019 Dec 10 [98]	ALCYONE (MMY3007)	NCT02195479	Start: 9 December 2014 Primary Completion: 21 November 2017 Ongoing	Dara + VMP vs. VMP
Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017 Feb 4;389(10068):519-527. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31594-X. Epub 2016 Dec 23 [99]. Durie BG, Hoering A, Sexton R, Abidi MH, Epstein J, Rajkumar SV, et al. Longer term followup of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). Blood Cancer J. 2020;10:1-11 [100]	SWOG S0777 (relative efficacy evidence from 65+ subgroup)	NCT00644228	1 April 2008 – 1 July 2016	Rd vs. VRd

2.2.1 MAIA

MAIA er et aktivt kontrolleret, randomiseret og ublindet fase 3-studie, der skulle undersøge effekten af daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason (DaraLenDex) over for LenDex indtil progression i patienter med nydiagnosticeret myelomatose, der var uegnede til HDT. 737 patienter blev randomiseret 1:1 til enten DaraLenDex eller LenDex, og den mediane opfølgningstid var 56 måneder. Primært endemål var PFS. 952 patienter blev screenet, og 737 patienter blev randomiseret til behandling.

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

Actual Study Start Date: Februar 2015.

Primary completion date: September 2018.

2.2.2 ALCYONE

ALCYONE er et aktivt kontrolleret, randomiseret og ublindet fase 3-studie, der undersøgte effekten af bortezomib, melphalan og prednison (BorMelPred) med eller uden daratumumab, hvor BorMelPred blev givet i 9 behandlingsserier af 6 ugers varighed, og daratumumab blev givet til sygdomsprogression. Patientgruppen var nydiagnosticerede myelomatosepatienter, der var uegnede til HDT. 706 patienter blev randomiseret 1:1 til enten DaraBorMelPred eller BorMelPred, og den mediane opfølgningstid for OS var 40,1 måneder. Primært endemål var PFS. 887 patienter blev screenet, og 706 patienter blev randomiseret til behandling.

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

Actual Study Start Date: December 2014.

Primary completion date: November 2017.

2.2.3 SWOG S0777

SWOG S0777 er et aktivt kontrolleret, randomiseret og ublindet fase 3-studie, der undersøgte effekten af bortezomib i kombination med lenalidomid og dexamethason (BorLenDex) over for LenDex i patienter med nydiagnosticeret myelomatose. BorLenDex blev givet i 8 behandlingsserier af 21 dages varighed, og LenDex blev givet i 6 behandlingsserier af 28 dages varighed – og begge studiearme fortsatte med LenDex indtil sygdomsprogression. 525 patienter blev randomiseret 1:1 til enten BorLenDex eller LenDex, og den mediane opfølgningstid var 55 måneder. Primært endemål var PFS. I SWOG S0777 er der ikke rapporteret efterfølgende behandling, hvilket vanskeliggør fortolkningen af OS-data.

I nærværende ansøgning er der inkluderet data på subpopulationen af patienter, der er over 65 år i SWOG S0777, til at repræsentere effektdata for nydiagnosticerede myelomatosepatienter, der er uegnede til HDT.

Actual Study Start Date: April 2008.

Primary completion date: Juli 2016.

Tabel 1. Studiekarakteristika for de inkluderede studier

	MAIA	ALCYONE	SWOG S0777
Studiedesign	Fase 3, randomiseret 1:1, ublindet (n = 737)	Fase 3, randomiseret 1:1, ublindet (n = 706)	Fase 3, randomiseret 1:1, ublindet (n = 525)
Intervention	DaraLenDex indtil sygdomsprogression	DaraBorMelPred i 9 behandlingsserier af 6 uger og herefter daratumumab indtil sygdomsprogression	BorLenDex i 8 behandlingsserier af 21 dage og herefter LenDex indtil sygdomsprogression
Komparator	LenDex indtil sygdomsprogression	BorMelPred i maksimalt 9 behandlingsserier af 6 uger	LenDex i behandlingsserier af 28 dage indtil sygdomsprogression
Population	Nyligt diagnosticerede patienter med multipel myeloma (NDMM), der er uegnede til HDT	Nyligt diagnosticerede patienter med multipel myeloma (NDMM), der er uegnede til HDT	Nyligt diagnosticerede patienter med multipel myeloma (NDMM)
Primært endepunkt	PFS	PFS	PFS
Sekundære endepunkter	CR, VGPR, MRD, OS, ORR, TTP, TTR, DoR, TTNT, PFS2, livskvalitet og sikkerhed	ORR, VGPR, CR, MRD, OS, PFS2, sCR, TTP, TTR, DoR, TTNT, livskvalitet og sikkerhed	OS, ORR, responsvarighed, andel patienter med $\geq$ grad 2 perifer neuropati og sikkerhed
Opfølgningstid	Median opfølgningstid: 56 måneder	Median opfølgningstid: 40 måneder	Median opfølgningstid: 55 måneder

*CRAB (calcium elevation, renal insufficiency, anemia and bone abnormalities).

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

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

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Nyligt diagnosticerede patienter med multipel myeloma (NDMM), der er uegnede til HDT	Medicinrådet vurderer, at studiepopulationerne er lidt yngre og har en bedre almentilstand end patienter i dansk klinisk praksis.	Den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i populationen fra MAIA-studiet.

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Intervention	Daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason (DaraLenDex) Anbefalet dosis af daratumumab er 1.800 mg subkutan i følgende uger: Uge 1 til 8: ugentligt Uge 9 til 24: hver anden uge Uge 25 og frem, indtil sygdomsprogression: hver fjerde uge.	Medicinrådet vurderer, at administrationen af DaraLenDex svarer til dansk klinisk praksis.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes dosis fra MAIA-studiet.
Komparator	Bortezomib + lenalidomid + dexamethason (BorLenDex) Lenalidomid + dexamethason (LenDex) Bortezomib + melphalan + prednison (BorMelPred) Daratumumab + bortezomib + melphalan + prednison (DaraBorMelPred)	Medicinrådet vurderer, at de relevante komparatorer for DaraLenDex i dansk klinisk praksis er BorLenDex og DaraBorMelPred	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes DaraBorMelPred og BorLenDex som komparatorer. Dosis for DaraBorMelPred stammer fra ALCYONE, mens dosis for BorLenDex stammer fra SWOG S0777.
Effekt mål	OS, PFS, ORR, VGPR, DOR, MRD-negativity, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed	OS, PFS, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed	Effektmålene PFS og OS benyttes i den sundhedsøkonomiske analyse, og EQ-5D-5L-besvarelser fra MAIA benyttes til at estimere nytteværdier anvendt til at udregne QALY.

2.3.1 Population

Tabel 3. Baselinekarakteristika MAIA

MAIA (MMY3008, NCT02252172)		
	DaraLenDex (n = 368)	LenDex (n = 369)
Gennemsnitsalder, år (SD)	74,0 (5,44)	74,2 (5,66)
Median alder, år	73	74
Alderskategori, år		
<65	4 (1%)	4 (1%)
65–<70	74 (20%)	73 (20%)
70–<75	130 (35%)	131 (36%)
≥75	160 (43%)	161 (44%)
Mænd/Kvinder	189 (51,4%) / 179 (48,6%)	195 (52,8%) / 174 (47,2%)
Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status		
0	127 (35%)	123 (33%)
1	178 (48%)	187 (51%)
2+	63 (17%)	59 (16%)
International Staging System sygdomsstadie		
I	98 (27%)	103 (28%)
II	163 (44%)	156 (42%)
III	107 (29%)	110 (30%)
Type af målbar sygdom		
IgG	225 (61%)	231 (63%)
IgA	65 (18%)	66 (18%)
Anden	9 (2%)	10 (3%)
Kun målt i urin	40 (11%)	34 (9%)
Kun målt som serumfri letkæder	29 (8%)	28 (8%)
Cytogenetisk profil		
Standard risiko	271/319 (85%)	279/323 (86%)
Høj risiko	48/319 (15%)	44/323 (14%)
Median tid siden myelomatose diagnose, måneder	0,95 (0,53–1,46) 0,89 (0,59 – 1,45)	0,95 (0,53–1,46) 0,89 (0,59– 1,45)

De inkluderede studier, som fremgår af Tabel 1, omhandler alle primærbehandlinger af patienter, der ikke er kandidater til HDT. Dog er der i SWOG S0777 også inkluderet patienter, som er kandidater til HDT. Dermed er populationen i dette studie yngre end i de øvrige studier og ift. den danske patientpopulation. Ansøger har derfor valgt at benytte *efficacy data* for subpopulationen af patienter, der er over 65 år.

Studiepopulationen i MAIA har en lidt højere andel af ældre patienter og lidt lavere andel af de yngste patienter end i ALCYONE. I MAIA er der i DaraLenDex-armen 43 %, som er 75 år eller ældre, mens der i ALCYONE er 30 %. På samme vis er andelen af patienter under 65 år 1 % i MAIA, mens den er 10 % i ALCYONE. Derimod har en højere andel af studiepopulation i MAIA en lavere ISS-score end i ALCYONE, og der er færre, som har en høj ISS-score, se Tabel 4. Fordelingen af cytogenetiske højrisiko- og lavrisikopatienter er nogenlunde ens i MAIA og ALCYONE.

Nyrefunktion er en vigtig prognostisk faktor og afgørende for den maksimalt tolerable dosis af lenalidomid. I MAIA er kreatininudskillelse på minimum 30 mL/min. et inklusionskriterie, og samtidig er det beskrevet, at patienter med en kreatininudskillelse, som er dårligere end 50 mL/min., dosisreduceres fra 25 mg lenalidomid i døgnet til 10 mg/døgn. I ALCYONE er inklusionskriteriet for nyrefunktion en kreatininudskillelse på 40 mL/min.

Tabel 4. Oversigt over studiepopulation og prognostiske faktorer

Studie	Intervention	Alder, median (range) [IQR]	Cytogenetisk risikostatus	ISS-sygdomsstadie	Performance status	Nyrefunktion, serum creatinin level/clearance
	Komparator					
ALCYONE NCT02195479 Mateos 2020 [12]	DaraBorMelPred	71 (40-93)	Standard: 83 % Højrisiko: 17 %	I: 20 % II: 40 % III: 41 %	ECOG 0: 22 % 1: 52 % 2: 26 %	-
	BorMelPred	71 (50-91)	Standard: 85 % Højrisiko: 15 %	I: 19 % II: 45 % III: 36 %	0: 28 % 1: 49 % 2: 24 %	-
MAIA NCT02252172 Facon 2019 [13]	DaraLenDex	73 (50-90)	Standard: 85 % Højrisiko: 15 %	I: 26,6 % II: 44,3 % III: 29,1 %	ECOG 0: 34,5 % 1: 48,4 % 2: 17,1 %	> 60 mL/min.: 56 % ≤ 60 mL/min.: 44 %
	LenDex	74 (45-89)	Standard: 86,4 % Højrisiko: 13,6 %	I: 27,9 % II: 42,3 % III: 29,8 %	0: 33,3 % 1: 50,7 % 2: 16 %	> 60 mL/min.: 62 % ≤ 60 mL/min.: 38 %
SWOG S0777 NCT00644228 Durie 2020 [14]	BorLenDex	63 (56-70)	Standard: 79,8 % Højrisiko: 11,4 %	I: 29,7 % II: 37,6 % III: 32,7 %	0: 40,3 % 1: 48,7 % 2: 7,2 % 3: 3,8 %	> 2 mg/dl: 5 %
	LenDex	63 (56-71)	Standard: 79,6 % Højrisiko: 13,8 %	I: 28,8 % II: 37,7 % III: 33,5 %	0: 38,8 % 1: 46,2 % 2: 12,3 % 3: 2,7 %	> 2 mg/dl: 5 %

Medicinerådets vurdering af population

Af studiepopulationerne fra MAIA, ALCYONE og SWOG S0777 ligner populationerne i MAIA og ALCYONE hinanden mest, dog med en lidt højere alder i MAIA samtidig med en mindre andel med høj ISS-score. I SWOG S0777 er patienterne væsentligt yngre, og i og med, at alder er en prognostisk faktor i myelomatose, er en forskel på 8-10 år en markant forskel.

Med undtagelse af studiepopulationen i SWOG-studiet vurderer Medicinerådet, at studiepopulationerne er nogenlunde repræsentative for den relevante danske patientpopulation, bortset fra at patienterne er lidt yngre og har en lidt bedre almentilstand end patienter i dansk klinisk praksis.

2.3.2 Intervention

Anbefalet dosis af daratumumab er 1.800 mg subkutan i følgende uger:

Uge 1 til 8: ugentligt (i alt 8 doser)

Uge 9 til 24: hver anden uge (i alt 8 doser)

Uge 25 og frem, indtil sygdomsprogression: hver fjerde uge.

Lenalidomid (25 mg) administreres oralt på dag 1-21 i behandlingsserier af 28 dages varighed. Dexamethason administreres oralt, 40 mg om ugen (herefter benævnt DaraLenDex).

Tabel 5 viser ansøgers antagelser vedr. relativ dosisintensitet (RDI).

Tabel 5. Dosisintensitet for DaraLenDex fra MAIA-studiet

Lægemiddel	Behandlings-serier	Dosis	Admin./serie	Længde af behandlings-serie	Relativ dosisintensitet (RDI)
Daratumumab	Cyklus 1-2	1.800 mg	4	28	90,7 %
	Cyklus 3-6	1.800 mg	2	28	99,4 %
	Cyklus 7+	1.800 mg	1	28	99,7 %
Lenalidomid	Alle cykler	25 mg	21	28	71,5 %
Dexamethason	Alle cykler	40 mg	4	28	76,8 %

Medicinerådets vurdering af intervention

Medicinerådet vurderer, at brugen af DaraLenDex i MAIA svarer til brugen i dansk klinisk praksis.

2.3.3 Komparator

I Tabel 6 nedenfor ses en oversigt over dosis, behandlingsfrekvens, behandlingsvarighed og relativ dosisintensitet for komparatorerne: LenDex, DaraBorMelPred og BorLenDex.

Tabel 6. Oversigt over komparatorer

Behandling	Behandlings-serier	Dosis	Admin./serie	Længde af behandlingsserie	Relativ dosisintensitet (RDI)	Kilde
LenDex						
Lenalidomid	Alle serier	25 mg	21	28	82,46 %	MAIA studie; MMY3008
Dexamethason	Alle serier	40 mg	4	28	81,31 %	
DaraBorMelPred						
Daratumumab	Serie 1	1.800 mg	6	42	90,45 %	ALCYONE studie; MMY3007
	Serie 2-9	1.800 mg	2	42	97,49 %	
	Serie 10+	1.800 mg	1	28	99,59 %	
Bortezomib	Serie 1	1,3 mg/m ²	8	42	91,52 %	
	Serie 2-9	1,3 mg/m ²	4	42	87,83 %	
Melphalan	Serie 1-9	9 mg/m ²	4	42	92,96 %	
Prednison	Serie 1-9	60 mg/m ²	4	42	97,40 %	
BorLenDex						
Bortezomib	Serie 1-8	1,3 mg/m ²	4	21	88,31 %	SWOG S0777 studie
Lenalidomid	Serie 1-8	25 mg	4	21	82,46 %	
Lenalidomid	Serie 9+	25 mg	28	21	82,46 %	
Dexamethason	Serie 1-8	20 mg	8	21	81,31 %	
Dexamethason	Serie 9+	40 mg	4	28	81,31 %	

Medicinerådets vurdering af komparator

Medicinerådet vurderer, at LenDex er en inferior komparator på baggrund af effekt, og som kun bruges, hvis patienten er meget skrøbelig eller udelukkende ønsker et peroralt regime. Derfor er LenDex ikke relevant at sammenligne med i denne sammenhæng, jf. afsnit 1.4.

Medicinrådet vurderer ligeledes, at kombinationen af BorMelPred alene heller ikke er relevant at sammenligne med efter Medicinrådets tidligere anbefaling af DaraBorMelPred, jf. afsnit 1.4.

Relevante komparatorer i dansk klinisk praksis er dermed DaraBorMelPred og BorLenDex.

2.3.4 Effektmål

Ansøger har præsenteret resultater for OS, PFS, ORR, VGPR, DOR, MRD-negativity, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet har ikke inkluderet data vedr. responsrater m.m. i denne vurdering, fordi OS, helbredsrelateret livskvalitet og PFS anses for dækkende for evalueringen af effekt.

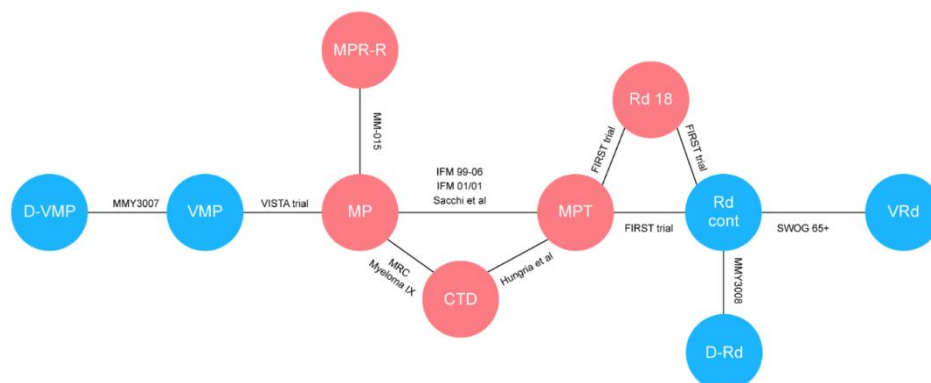
2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har foretaget en netværksmetaanalyse (NMA) [15] for at kunne lave en indirekte sammenligning af DaraLenDex over for flere komparatorer, som ansøger har vurderet er relevante i dansk klinisk praksis, heriblandt DaraBorMelPred og BorLenDex. I og med, at der ikke er nogen fælles komparator for DaraBorMelPred og DaraLenDex, er der inkluderet flere studier i netværket for at kunne konstruere et netværk, hvor DaraBorMelPred hænger sammen med DaraLenDex.

Ansøgers NMA inkluderer 11 studier identificeret i en systematisk litteratursøgning, hvoraf der inkluderes estimater for samlet overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS). Netværket omfatter således 10 unikke behandlingsarme i en enkeltstrenget NMA-struktur, se Figur 2. Ansøger vælger at benytte LenDex (indtil progression) som referencekomparator, hvilket betyder, at alle hazard ratioer fra NMA'en er rapporteret over for LenDex. Ansøger konkluderer på tværs af studierne i NMA'en, at antagelsen om proportionale hazards er overholdt.



Figur 2. Struktur i ansøgers netværksmetaanalyse med 10 unikke behandlingsarme

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Brugen af NMA'en til at sammenligne effekt på OS og PFS er meget usikker, hvad angår DaraLenDex over for DaraBorMelPred. Helt overordnet er det usandsynligt, at de 11 studier der informerer NMA'en opfylder antagelsen om *similarity*, *homogeneity* og *consistency*. Der er tale om meget forskellige studier, hvoraf nogle er over 20 år gamle. Fx gælder antagelsen om *joint randomization* for en NMA. Det betyder, at man som udgangspunkt skal forvente, at alle patienterne i studierne kunne være randomiseret til de forskellige behandlinger i ét samlet studie. Denne antagelse vurderes ikke at være opfyldt i denne NMA. Derudover afviser ansøger i afsnittet vedr. ekstrapolation af effektdata, at antagelsen om proportionale hazards er opfyldt. Det er i modstrid med, hvad ansøger skriver ift. afsnittet om NMA'en.

Ift. sammenligningen af DaraLenDex over for DaraBorMelPred gælder det, at disse interventioner er i hver sin ende af NMA-strukturen, og der er således seks trin imellem interventionerne i NMA-diagrammet. Det tilfører yderligere usikkerhed til netop denne sammenligning, hvorimod sammenligningen med BorLenDex i denne NMA nærmere er en indirekte sammenligning med fælles komparator.

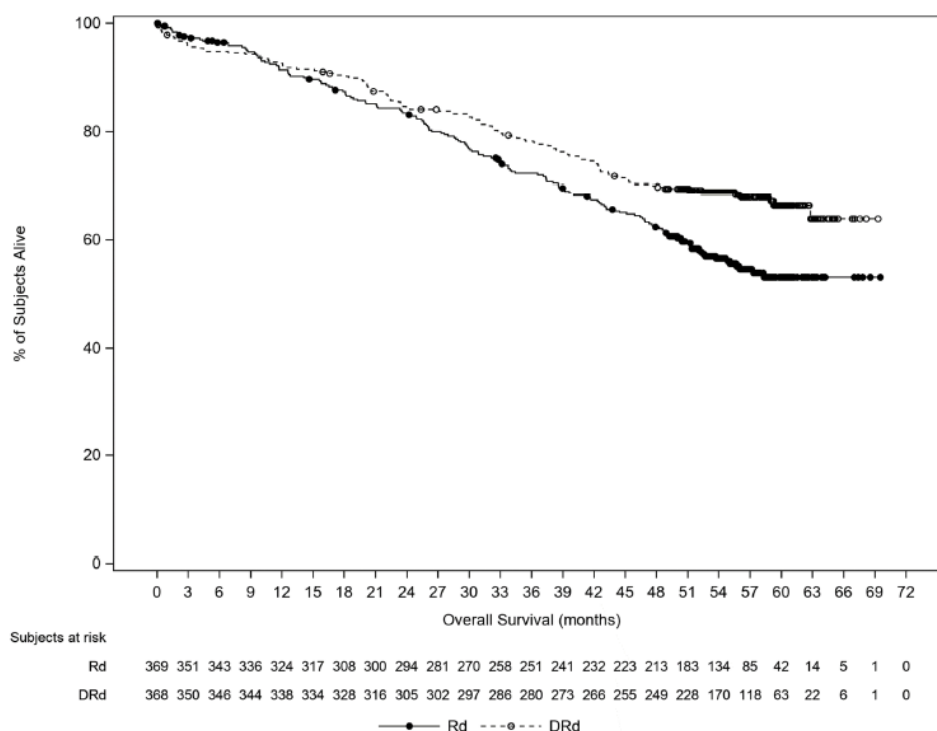
På denne baggrund er der størst usikkerhed ved at benytte NMA'en til at sammenligne DaraLenDex over for DaraBorMelPred, mens sammenligningen af DaraLenDex over for BorLenDex blot minder om en indirekte sammenligning med en fælles komparator og derfor er mindre usikker metodisk.

2.4.2 Samlet Overlevelse (OS)

MAIA

I MAIA blev den mediane OS ikke nået efter en median opfølgningstid på 56 måneder. Der var 273 dødsfald i alt, heraf 117 i DaraLenDex-armen og 156 i LenDex-armen. Hazard ratio (HR) for død var 0,68 (95 % CI: 0,53; 0,86).

Overlevelsen ved 36 måneder var 78,2 % (95 % CI: 73,6; 82,1) i DaraLenDex-armen.



Figur 3. Kaplan-Meier-plot for ITT-population samlet overlevelse, DaraLenDex vs. LenDex (fra MAIA-studiet med median opfølgningstid på 56 måneder)

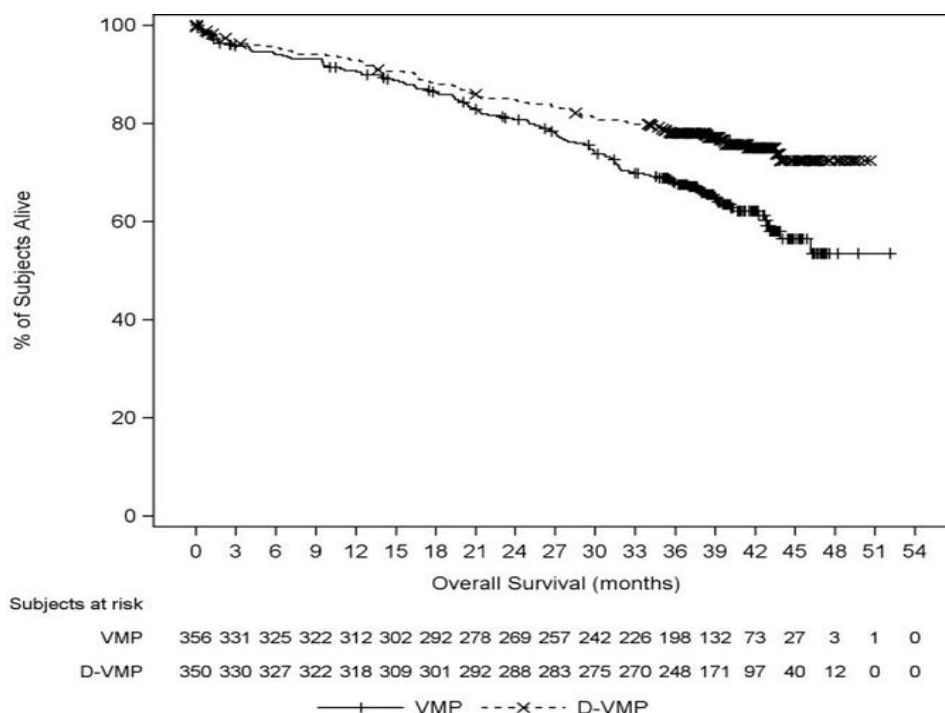
Tabel 7. OS-data fra MAIA-trial

OS	LenDex (n = 369)	DaraLenDex (n = 368)
Antal hændelser, n (%)	156 (42,3 %)	117 (31,8 %)
Median, måneder (95 % CI)	NE (55,7, NE)	NE (NE, NE)
Hazard ratio for Dara + Rd vs. Rd (95 % CI)	0,68 (0,53, 0,86)	
p-værdi	0,0013	
12-måneders OS-rate, % (95 % CI)	91,3 (87,9, 93,8)	92,6 (89,4, 94,9)
24-måneders OS-rate, % (95 % CI)	83,4 (79,1, 86,9)	84,3 (80,2, 87,7)
36-måneders OS-rate, % (95 % CI)	72,3 (67,3, 76,6)	78,2 (73,6, 82,1)
48-måneders OS-rate, % (95 % CI)	62,4 (57,1, 67,3)	69,8 (64,8, 74,3)

ALCYONE

I ALCYONE blev den mediane OS ikke nået efter en median opfølgningstid på 40 måneder. Der var 209 dødsfald i alt, heraf 83 i DaraBorMelPred-armen og 126 i BorMelPred-armen. Hazard ratio for død var 0,60 (95 % CI: 0,46; 0,80).

Overlevelsen ved 36 måneder i DaraBorMelPred-armen var 78,0 % (95 % CI: 73,2; 82,0).

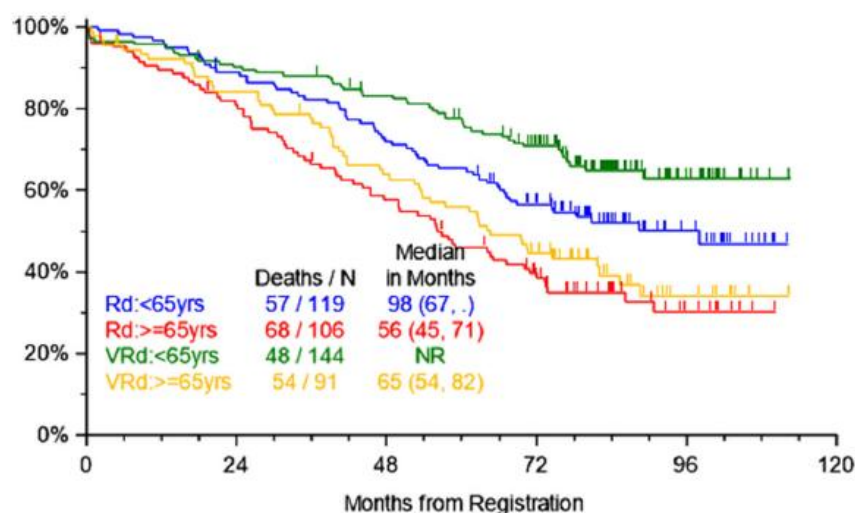


Figur 4. Kaplan-Meier-plot for ITT OS, DaraBorMelPred vs. BorMelPred (ALCYONE) VMP (ALCYONE; intent-to-treat analysis set; median follow-up 40,1 months)

SWOG S0777

I SWOG S0777 var der i subpopulationen af patienter på 65 år eller ældre ($n = 195$) 122 dødsfald i alt, heraf 54/91 i BorLenDex-armen og 68/106 i LenDex-armen. Tid til median OS i BorLenDex-armen var 65 måneder (95 % CI: 54; 82) og 56 måneder (95 % CI: 45; 71) i LenDex-armen. Hazard ratio for død var 0,77 (95 % CI: 0,52; 1,14). Median opfølgningstid var 84 måneder.

Overlevelsen ved 36 måneder i BorLenDex-armen, estimeret ved visuel inspektion af Kaplan-Meier-data for subpopulationen af patienter >65 år, var ca. 78 %, se den gule kurve i Figur 5.



Figur 5. Kaplan-Meier OS-plot for patienter ≥ 65 år, BorLenDex vs. LenDex (SWOG S0777)

I ansøgers NMA er der opgjort følgende relative forskelle på OS:

DaraBorMelPred vs. LenDex:	HR 0,79 (95 % CI: 0,50; 1,23)
BorLenDex vs. LenDex:	HR 0,77 (95 % CI: 0,52; 1,14)
DaraBorMelPred vs. DaraLenDex:	HR 1,16 (95 % CI: 0,7; 1,92)
BorLenDex vs. DaraLenDex:	HR 1,13 (95 % CI: 0,72; 1,79)

Medicinerådets vurdering af OS

Medicinerådet vurderer, at der er stor usikkerhed ved sammenligningen af DaraLenDex over for DaraBorMelPred, jf. usikkerhederne ved ansøgers NMA (afsnit 2.4.1) og det brede konfidensinterval.

I sammenligningen af DaraLenDex over for DaraBorMelPred er der få forskelle i studiepopulationerne, hvor alderen er lidt højere i MAIA, mens der er flere, som har en højere ISS-score i ALCYONE.

Ift. at vurdere effekten i dansk klinisk praksis af at rykke DaraLenDex frem i 1. linjebehandling er det også nødvendigt at vurdere andelen af patienter i LenDex-armen i MAIA, der modtager behandling med daratumumab efter progression. Det er 21 % i MAIA, hvorimod Medicinerådet vurderer, at samtlige patienter, der når til 2. linje i dansk klinisk praksis vil modtage daratumumab som efterfølgende behandling. Dette misforhold vil bidrage til at overdrive effekten af DaraLenDex over for LenDex i MAIA-studiet. Ligeledes i ALCYONE-studiet er der kun 8 % i BorMelPred-armen, der modtager daratumumab i efterfølgende behandling. Disse afvigelse ift. efterfølgende behandling medfører yderligere usikkerhed til OS-resultater fra NMA'en.

Medicinerådet vurderer på det foreliggende datagrundlag, at det ikke kan konkluderes, om DaraLenDex eller DaraBorMelPred er bedst på effektmålet OS. Det foreliggende Kaplan-Meier-data fra MAIA og ALCYONE indikerer dog, at en eventuel forskel vil være meget begrænset. Derfor vurderer Medicinerådet, at der på det foreliggende

datagrundlag ikke kan konkluderes, at der er en forskel i samlet overlevelse mellem DaraLenDex og DaraBorMelPred.

Mht. den indirekte sammenligning af DaraLenDex over for BorLenDex vurderer Medicinrådet ligeledes, at det ikke kan konkluderes, om DaraLenDex eller BorLenDex er bedst på effektmålet OS. Her er der en fælles komparator, men forskel i studiernes inklusionskriterier og dermed studiepopulationerne. Den NMA-deriverede hazard ratio for BorLenDex vs. DaraLenDex har samme størrelsesorden som tilsvarende hazard ratio for DaraBorMelPred vs. DaraLenDex og overlapper 1. OS-raterne til 12, 24 og 36 måneder har ca. samme størrelsesorden for populationen af patienter ≥ 65 år i SWOG S0777 som for DaraLenDex-armen i MAIA-trial. Derfor vurderer Medicinrådet, at der på det foreliggende datagrundlag ikke kan konkluderes, at der er en forskel i samlet overlevelse mellem DaraLenDex og BorLenDex.

Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere den gennemsnitlige overlevelse og de gennemsnitlige omkostninger forbundet med at anvende DaraLenDex er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede OS-data, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont. Ansøger anvender OS-data fra MAIA-studiet og ekstrapolerer det for DaraLenDex og LenDex og HR fra NMA til at udlede overlevelsen for DaraBorMelPred og BorLenDex.

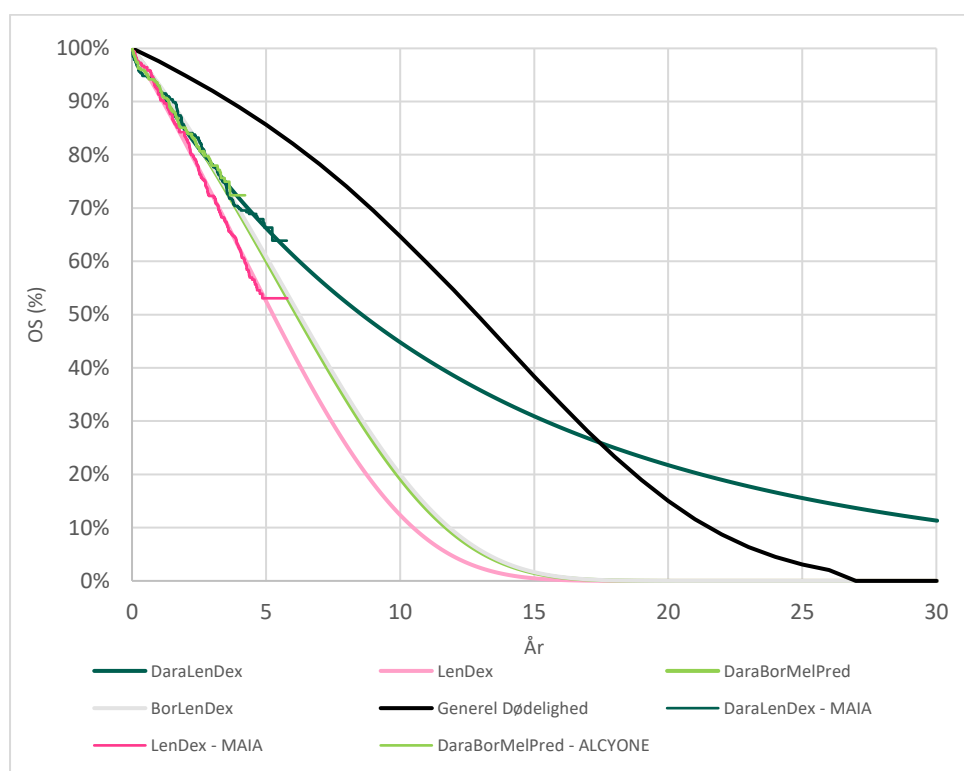
Ansøger har testet standardparametriske modeller til ekstrapolering af OS og har valgt at anvende en Gompertz-fordeling til at ekstrapolere OS for både DaraLenDex og LenDex, se Bilag B-1 og Bilag B-2. Ansøger vurderer, at Gompertz-fordelingen er mest plausibel, da den har bedst statistisk fit (jf. AIC/BIC) af de testede parametriske modeller. Ydermere sammenholder ansøger eksternt OS-data fra FIRST-studiet [16] med MAIA til at underbygge valget af ekstrapolering, se Bilag B-3. FIRST undersøger effekten af LenDex indtil progression over for LenDex i 18 cyklers behandling og melphalan, prednison og thalidomid hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som ikke er kandidater til autolog stamcelletransplantation.

Idet ansøger ikke har indsendt studiebaseret OS-data for komparatorerne DaraBorMelPred og BorLenDex, anvender ansøger udledte HR'er fra NMA'en overfor LenDex til at udlede effekten for DaraBorMelPred og BorLenDex som præsenteret i afsnit 2.4.1. I Tabel 8 fremgår de anvendte HR'er fra NMA'en og de mediane OS-estimer. Af Figur 6 fremgår de ekstrapolerede OS-kurver for alle behandlingerne baseret på HR'er over for LenDex hen over modellens tidshorisont.

Tabel 8. Ansøgers anvendte HR'er ift. LenDex og afledte medianer for OS i den sundhedsøkonomiske model

	Median OS [Måneder]	OS HR [95 % CI]	Kilde
LenDex	63,2*	-	MAIA
DaraLenDex	103,0*	-	MAIA
DaraBorMelPred	73,8	0,79 [0,50-1,23]	NMA
BorLenDex	74,9	0,77 [0,52-1,14]	NMA

*Medianen er ikke nået i MAIA-studiet, hvorfor det er medianen i modellen med den anvendte ekstrapolering.



Figur 6. Ansøgers ekstrapolerede OS-kurver for alle behandlingsregimer baseret på HR fra NMA og data fra MAIA-studiet. Det er ikke muligt at se DaraBorMelPred og DaraLenDex, da kurven fra BorLenDex dækker.

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for OS

Medicinrådet vurderer for LenDex, at ansøgers valg af ekstrapolering, Gompertz, er den mest plausible ekstrapolering ift. dansk klinisk praksis, og accepterer ansøgers valg. Dog fremstår overlevelsen overestimeret ift. forventningen i dansk klinisk praksis, som inkluderer patienter med komorbiditeter m.m., der er ekskluderet i studierne, hvorfor den gennemsnitlige overlevelse i dansk klinisk praksis må forventes lavere end i studiet.

Medicinerådet vurderer, at de ekstrapolerede kurver for DaraLenDex, som er baseret på studiedata, giver urealistisk høje OS-værdier. Ved anvendelse af ansøgers ekstrapolering, Gompertz, estimerer den sundhedsøkonomiske model en gennemsnitlig overlevelse på ca. [REDACTED]. Anvender man i stedet den mest konservative ekstrapolering, generaliseret gamma, estimeres den gennemsnitlige overlevelse til ca. [REDACTED]. Medicinerådet har tidligere vurderet daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison til samme indikation, hvor den sundhedsøkonomiske model estimerede en gennemsnitlig overlevelse på ca. [REDACTED].

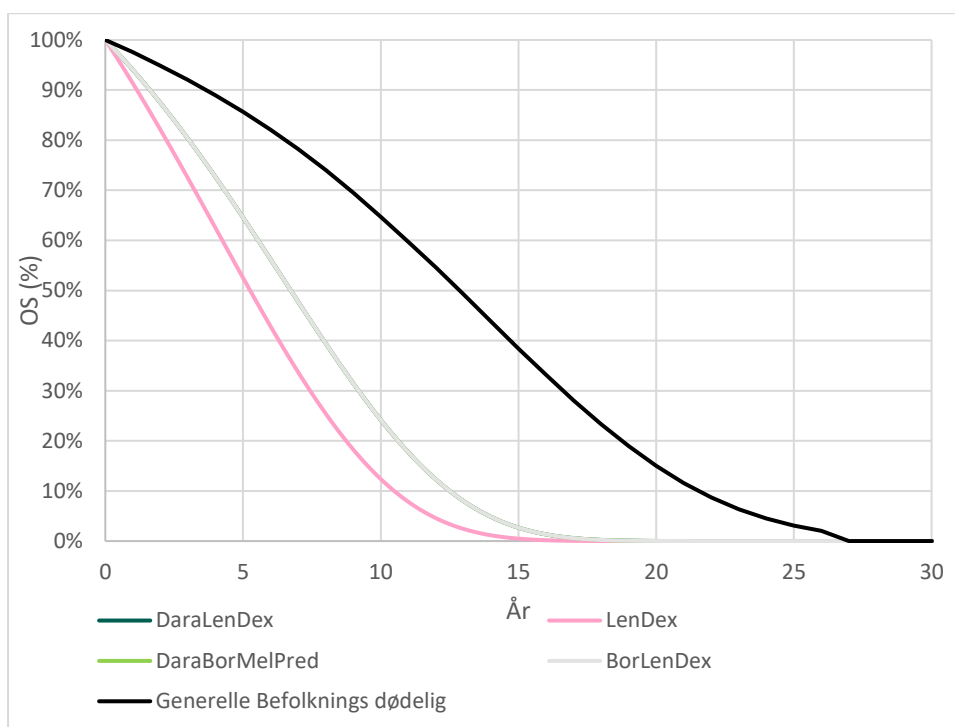
Medicinerådet estimerer overlevelsen for DaraLenDex på samme måde, som overlevelsen for DaraBorMelPred og BorLenDex estimeres – ved at anvende estimater fra NMA'en. Det giver et mere klinisk plausibelt billede ift. forventningen af behandlingen.

Jf. afsnit 2.4.2 er der ikke påvist effektforskelle på overlevelse mellem DaraLenDex, DaraBorMelPred og BorLenDex, hvorfor Medicinerådet justerer HR'en i NMA'en til at være den samme. Dermed antages det, at behandlingsalternativerne har den samme forventede overlevelse i den sundhedsøkonomiske model. Derudover præsenterer Medicinerådet to følsomhedsanalyser, der undersøger effekten af DaraBorMelPred overfor LenDex ved at justere HR'en på baggrund af yderpunkterne fra NMA'ens i konfidensintervallet idet Medicinerådet vil undersøge effekten af DaraBorMelPred overfor DaraLenDex. Se Tabel 9 for HR'er anvendt i Medicinerådets analyse samt estimater for median OS i måneder. Se Figur 7 for den gennemsnitlige overlevelse i den sundhedsøkonomiske model.

Tabel 9. Medicinerådets anvendte HR ift. LenDex og afledte medianer for OS i den sundhedsøkonomiske model

	Median OS [Måneder]	OS HR [95 % CI]	Kilde
LenDex	63,2	-	MAIA
DaraLenDex	81	0,68 [0,54-0,86]	NMA
DaraBorMelPred	81	0,68 [0,54-0,86]	NMA
BorLenDex	81	0,68 [0,54-0,86]	NMA

*Medianen er ikke nået i MAIA-studiet, hvorfor det er medianen i modellen med den anvendte ekstrapolering.



Figur 7. Medicinrådets ekstrapolerede OS-kurver for alle behandlingsregimer baseret på HR fra NMA. Det er ikke muligt at se DaraBorMelPred og DaraLenDex, da kurven fra BorLenDex dækker.

Dansk Myelomatose Database har udarbejdet en opgørelse¹ over, hvor mange patienter der stadig er i live 10 år efter diagnosen. I 2021 var 10 % stadig i live af dem, som blev diagnosticeret i 2011. Ved at sammenholde 10-årsoverlevelsen med den gennemsnitlige overlevelse vist i Figur 7 skærer den orange kurve for LenDex ca. 12 % rate efter 10 år, mens overlevelsen for DaraLenDex, DaraBorMelPred og BorLenDex er ca. 23 %. Den sundhedsøkonomiske model viser en forskel på overlevelse i forhold til LenDex, men om størrelsen på forskellen er forventelig, er usikkert. Medicinrådet præsenterer en følsomhedsanalyse, hvor overlevelsen for DaraLenDex, DaraBorMelPred og BorLenDex nedjusteres ved at justere HR med hhv. 10 %, 20 % og 30 %. Estimerne er et arbitrært valg, men belyser betydningen af en kortere gennemsnitlig overlevelse på de inkrementelle omkostninger.

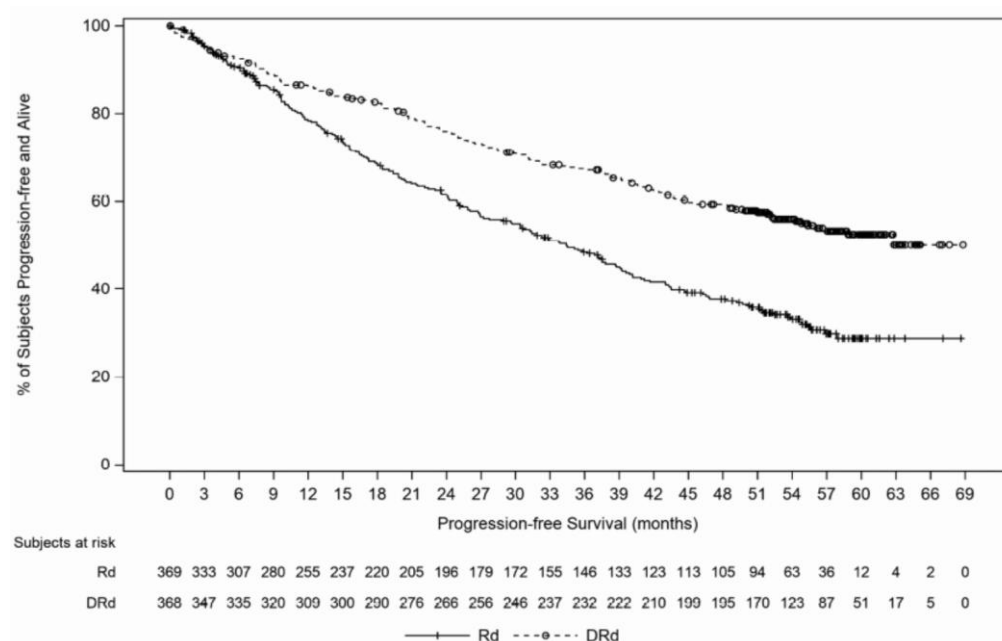
2.4.3 Progressionsfri overlevelse (*Progression-free survival (PFS)*)

PFS er et sammensat effektmål og bruges til at skelne mellem patienter, som opnår en stabilisering/forbedring af symptomer, og patienter, som progredierer eller dør uanset årsag. PFS kan være et surrogat-effektmål for overlevelse, hvis der er en valideret korrelation mellem PFS og OS for pågældende sygdom og behandling.

I MAIA-studiet var der ved 56 måneders median opfølgningstid 377 hændelser i alt, heraf 160/368 i DaraLenDex-armen og 217/369 i LenDex-armen. Tiden til median PFS blev ikke

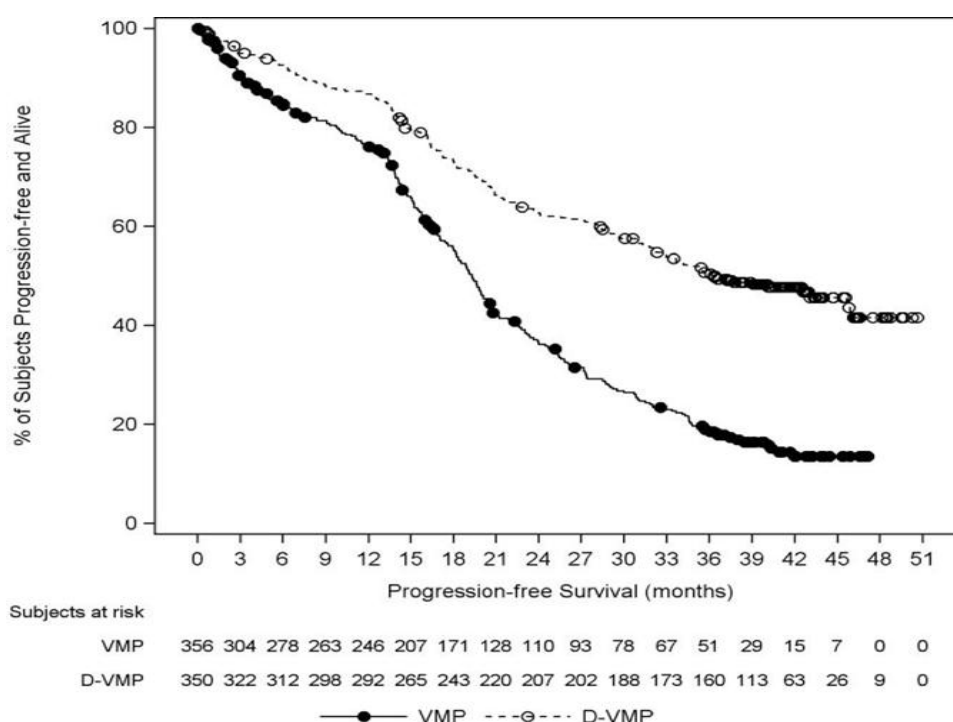
¹ Endnu ikke offentliggjort.

nået i DaraLenDex-armen. I LenDex er median PFS **34,4 måneder (95 % CI: 29,6; 39,2)**. Hazard ratio for død eller progression er **0,53 (95 % CI: 0,43; 66)**.



Figur 8. Kaplan-Meier-plot for ITT-PFS (MAIA; intent-to-treat analysis set; median follow-up 56,2 months)

I ALCYONE-studiet var der ved 40 måneders median opfølgningstid 441 hændelser i alt, heraf 176/350 i DaraBorMelPred-armen og 265/356 i BorMelPred-armen. Median progressionsfri overlevelse er **36,4 måneder (95 % CI: 32,13; 45,90)** i DaraBorMelPred-armen og **19,29 måneder (95 % CI: 18,0; 20,4)** i BorMelPred-armen. Hazard ratio for død eller progression er **0,42 (95 % CI: 0,34; 0,51)**.



Figur 9. Kaplan-Meier-plot for ITT-PFS (ALCYONE; intent-to-treat analysis set; median follow-up 40,1)

I SWOG S0777 er der i subpopulationen af patienter på ≥ 65 år opgjort en hazard ratio for progression eller død på 0,77 (95 % CI: 0,55; 1,08). Ansøger har ikke præsenteret data for median PFS i subpopulationen. Median opfølgningstid er 84 måneder.

I ansøgers NMA er der opgjort følgende relative forskelle på PFS:

DaraBorMelPred vs. LenDex: HR 0,58 (95 % CI: 0,37; 0,93)

BorLenDex vs. LenDex: HR 0,77 (95 % CI: 0,55; 1,08)

DaraBorMelPred vs. DaraLenDex: HR 1,10 (95 % CI: 0,66; 1,83)

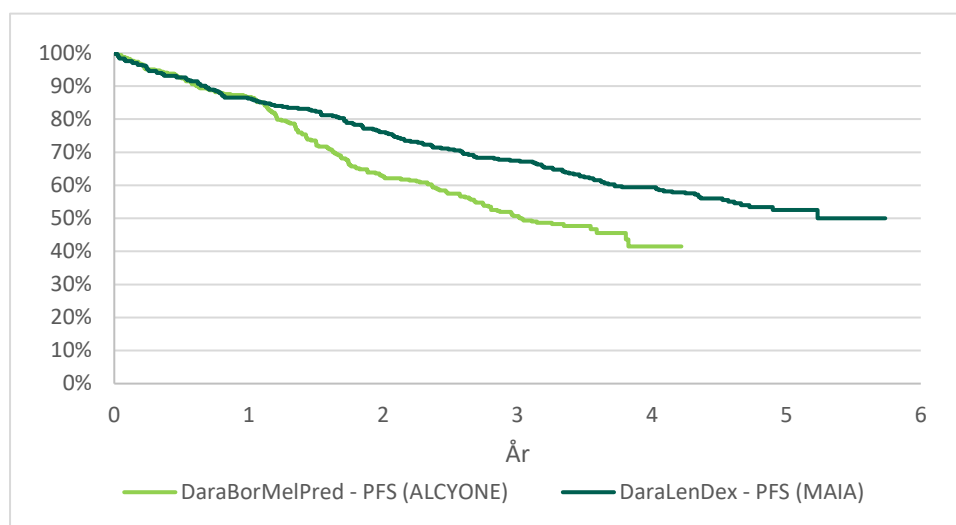
BorLenDex vs. DaraLenDex: HR 1,46 (95 % CI: 0,98; 2,17)

Medicinerådets vurdering af progressionsfri overlevelse

Der gælder de samme usikkerheder ved vurdering af PFS som ved OS. Dog har efterfølgende behandling langt mindre betydning for opgørelsen af PFS.

Med udgangspunkt i ovenstående usikkerhed og ansøgers NMA-deriverede HR for PFS på 0,58 (95 % CI: 0,37; 0,93) for DaraBorMelPred vs. LenDex over for 0,53 (95 % CI: 0,43; 66) for DaraLenDex vs. LenDex vurderer Medicinerådet, at det er usikkert, om DaraLenDex eller DaraBorMelPred er bedst på effektmålet PFS. Medicinerådet vælger dog på baggrund af en kvalitativ sammenligning af PFS for ALCYONE og MAIA, se Figur 10 at benytte ansøgers hazard ratioer for DaraLenDex og DaraBorMelPred over for LenDex.

Det vil sige, at for DaraBorMelPred vs. DaraLenDex giver det en HR for progression eller død på (0,58/0,53) 1,10 (95 % CI: 0,66; 1,83).



Figur 10. Progressionsfri overlevelse for DaraLenDex fra MAIA-studiet og DaraBorMelPred fra ALCYONE-studiet

Med hensyn til den indirekte sammenligning af DaraLenDex over for BorLenDex vurderer Medicinrådet ligeledes, at det er usikkert, om DaraLenDex eller BorLenDex er bedst på PFS.

ITT-studiepopulationen i SWOG S0777 var bedre på en række prognostiske faktorer end patienterne i MAIA, og samtidig havde BorLenDex-armen en kortere median PFS end den nederste grænse i konfidensintervallet for median PFS i DaraLenDex-armen i MAIA: NE (95 % CI: 54,8; NE). I det kliniske studie ENDURANCE [17], hvor effekten af BorLenDex sammenlignes med carfilzomib i kombination med lenalidomid og dexamethason i nyligt diagnosticerede myelomatosepatienter, der ikke var kandidater til HDT, var median PFS for BorLenDex 34,4 måneder (95 % CI: 30,1; NE).

På den baggrund vælger Medicinrådet at antage en forskel på effektmålet progressionsfri overlevelse. Medicinrådet benytter for sammenligningen BorLenDex vs. DaraLenDex ansøgers NMA-deriverede HR for progression eller død på (0,77/0,53) 1,46 (95 % CI: 0,98; 2,17).

Medicinrådet understreger, at der er stor usikkerhed omkring de estimerede HR for progression eller død for hhv. DaraLenDex over for DaraBorMelPred og over for BorLenDex.

Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere den gennemsnitlige progressionsfri overlevelse og de gennemsnitlige omkostninger forbundet med at anvende DaraLenDex er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede PFS-data, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont. Ansøger anvender PFS-data fra MAIA-studiet for DaraLenDex og LenDex og

HR fra NMA til at udlede den progressionsfri overlevelse for DaraBorMelPred og BorLenDex.

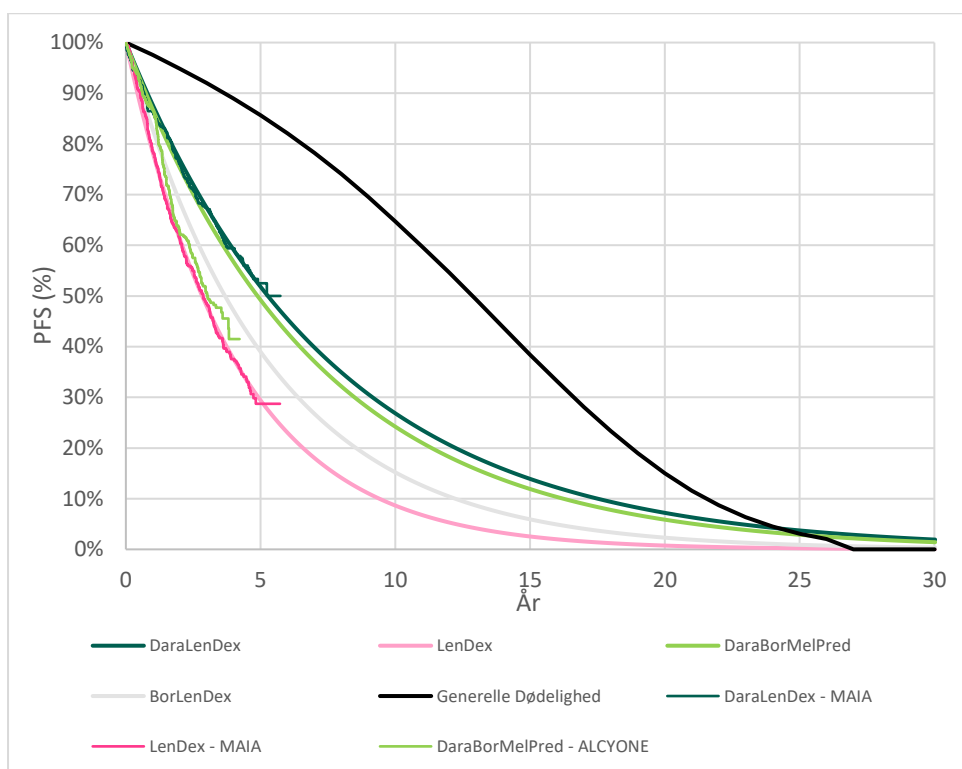
Ansøger har testet standardparametriske modeller til ekstrapolering af PFS. Ansøger har valgt at anvende en eksponentiel fordeling til at ekstrapolere PFS for både DaraLenDex og LenDex, se Bilag B-4 og Bilag B-5. Ansøger vurderer, at den eksponentielle fordeling er mest plausibel, da den har bedst statistisk fit (jf. AIC/BIC) af de testede parametriske modeller.

Idet ansøger ikke har indsendt studiebaseret PFS-data for komparatorerne DaraBorMelPred og BorLenDex, anvender ansøger udledte HR'er fra NMA'en over for LenDex til at udlede effekten for DaraBorMelPred og BorLenDex som præsenteret i afsnit 2.4.1. I Tabel 10 fremgår de anvendte HR'er fra NMA'en og de mediane PFS-estimer. Af Figur 11 fremgår de ekstrapolerede PFS-kurver for alle behandlingerne baseret på HR'er over for LenDex og PFS-data fra MAIA-studiet hen over modellens tidshorisont.

Tabel 10. Ansøgers anvendte HR ift. LenDex og afledte medianer for OS i den sundhedsøkonomiske model

	Median PFS [Måneder]	PFS HR [95 % CI]	Kilde
LenDex	33,9	-	MAIA
DaraLenDex	63,0*	-	MAIA
DaraBorMelPred	58,4	0,58 [0,37-0,93]	NMA
BorLenDex	43,9	0,77 [0,55-1,08]	NMA

*Medianen er ikke nået i studiet, hvorfor det er medianen i modellen med den anvendte ekstrapolering.



Figur 11. Ansøgers ekstrapolerede PFS-kurver for alle behandlingsregimer, 1. linje, baseret på studiedata og HR fra NMA og PFS-data fra MAIA

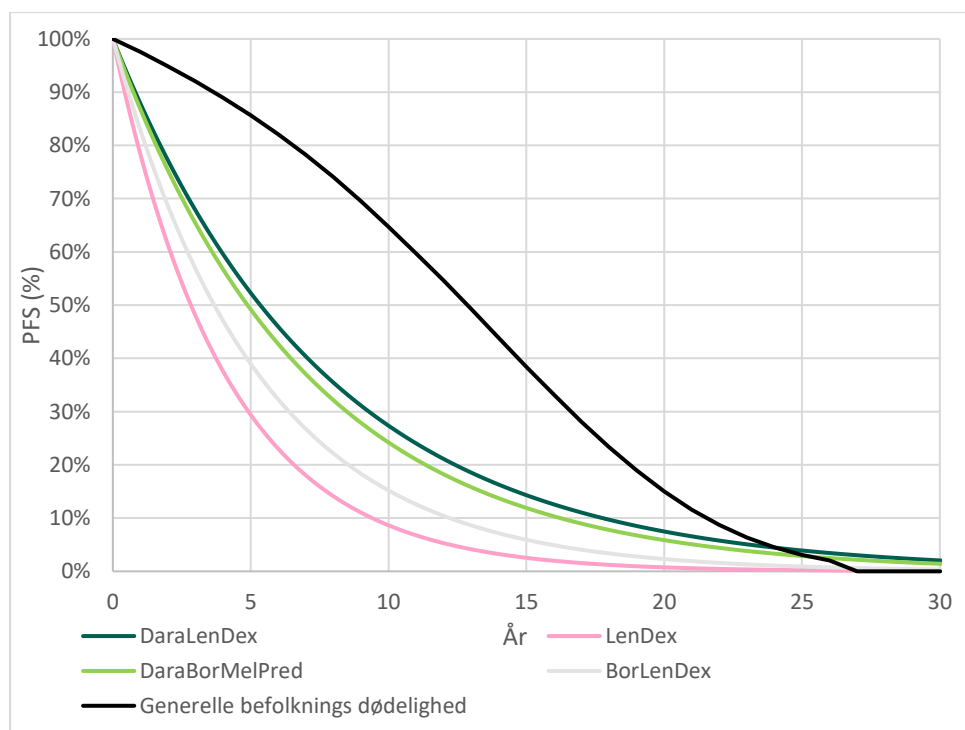
Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for progressionsfri overlevelse

Medicinerådet vurderer, at ansøgers præsenterede ekstrapoleringer for LenDex fremstår overestimeret ift. forventningen til progressionsfri overlevelse i dansk klinisk praksis, jf. argumentationen i afsnit 1.4. Dertil skal det nævnes, at dansk klinisk praksis inkluderer patienter med komorbiditeter m.m., der er ekskluderet i studierne, hvorfor den gennemsnitlige tid til progression i dansk klinisk praksis må forventes lavere end i studiet. I stedet anvender Medicinerådet den mest konservative ekstrapolering for LenDex, Weibull. Det har mindre betydning for estimeringen af den gennemsnitlige tid til progression, idet den gennemsnitlige tid til progression falder fra [redacted] til [redacted].

Medicinerådet vurderer, at ansøgers ekstrapolerede kurver for DaraLenDex giver høje PFS-værdier, som ikke forventes at observeres i dansk klinisk praksis. I stedet vælger Medicinerådet at estimere progressionsfri overlevelse for DaraLenDex på samme måde, som den progressionsfri overlevelse for DaraBorMelPred og BorLenDex estimeres – ved at anvende estimerer fra NMA'en. Medicinerådet vurderer, at metodevalg (studiebaseret vs. HR'er fra NMA) har mindre betydning på den gennemsnitlige tid til progression, idet begge metoder estimerer en gennemsnitlige tid til progression til ca. [redacted]. Se Tabel 11 for HR'er anvendt i Medicinerådets analyse samt estimerer for median PFS i måneder. Se Figur 12 for den gennemsnitlige overlevelse i den sundhedsøkonomiske model.

Tabel 11. Medicinrådets anvendte HR ift. LenDex og afledte medianer for PFS i den sundhedsøkonomiske model

	Median PFS [Måneder]	PFS HR [95 % CI]	Kilde
LenDex	33,9	-	MAIA
DaraLenDex	64,4	0,53 [0,43-0,66]	NMA
DaraBorMelPred	58,4	0,58 [0,37-0,93]	NMA
BorLenDex	43,9	0,77 [0,55-1,08]	NMA



Figur 12. Medicinrådets ekstrapolerede PFS-kurver for alle behandlingsregimer, 1. linje, baseret på studiedata og HR fra NMA og PFS-data fra MAIA

Medicinrådet har tidligere vurderet daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison til samme indikation, hvor den sundhedsøkonomiske model estimerede en gennemsnitlig progressionsfri overlevelse på ca. [redacted]. Medicinrådet vurderer, at de estimerede progressionsfri overlevelsesestimater for DaraLenDex fremstår høje ift. den tidligere vurdering. Ydermere er medianen for DaraLenDex ikke nået i MAIA-studiet, og fremskrivningerne giver urealistisk høje PFS-værdier, der ikke forventes observeret i dansk klinisk praksis. Medicinrådet undersøger en potentiel overestimeret progressionsfri overlevelse i den sundhedsøkonomiske model ved at nedjustere effekten med hhv. 10 %, 20 % og 30 %. Estimaterne er et arbitrært valg, men

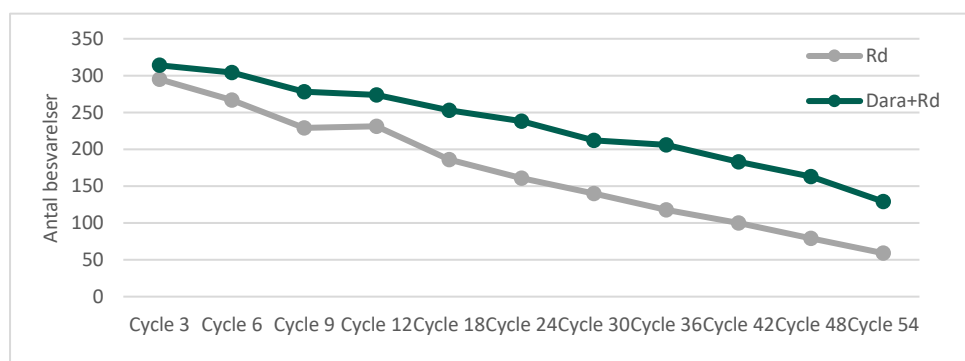
belyser betydningen af en kortere progressionsfri overlevelse ift. de inkrementelle omkostninger.

2.4.4 Helbredsrelateret livskvalitet (EORTC QLQ-C30)

EORTC QLQ-C30 er udviklet til at måle livskvaliteten hos patienter med kræft. EORTC QLQ-C30 er et spørgeskema med 30 spørgsmål og i alt 15 domæner, herunder 5 funktionsskalaer, 3 symptomskalaer, 6 enkeltstående symptomer/omstændigheder og en global livskvalitetsscore (GHS) [18]. Der anvendes en scoringsskala fra 0 til 100. En høj score på de 5 funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score på global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de 3 symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer.

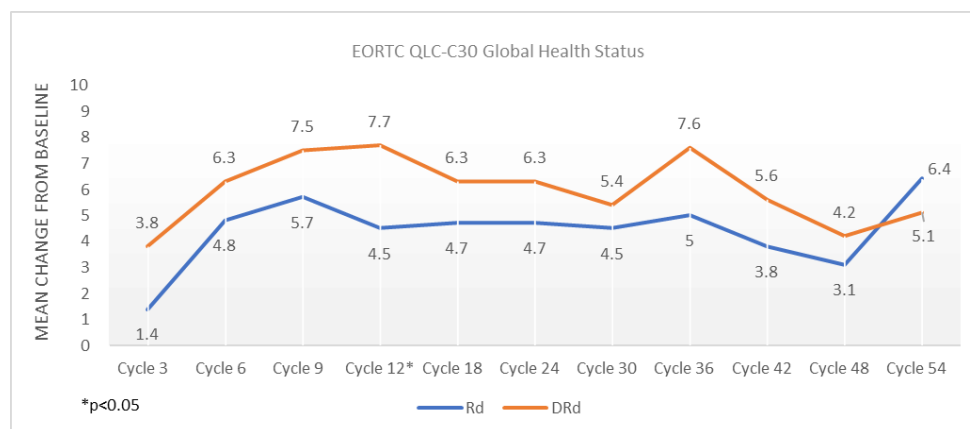
I MAIA blev effekten af behandling på helbredsrelateret livskvalitet bestemt med en *mixed effects repeated measures of least-square (LS) means*-forskel fra baseline. Ansøger definerer en forskel på 8 point som en klinisk meningsfuld forskel.

Ved baseline var svarprocenten 96 % i DaraLenDex-armen og 94 % i LenDex-armen.



Figur 13. Antal af EORTC QLQ-C30 besvarelser (MAIA)

Antallet af besvarelser for EORTC QLQ-C30 GHS falder som funktion af antal behandlingsserier til 59 besvarelser i LenDex-armen og 129 i DaraLenDex-armen ved behandlingsserie 54.



Figur 14. Middelændring fra baseline for EORTC QLQ-C30 Global Health Status fra MAIA-studiet
Rd = lenalidomid og dexamethason. DRd = daratumumab, lenalidomid og dexamethason.

Ansøger har ikke præsenteret helbredsrelateret livskvalitetsdata fra ALCYONE og SWOG S0777 og dvs. for komparatorerne DaraBorMelPred og BorLenDex.

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet vurderer ikke, at datagrundlaget tillader, at der kan konkluderes, om der er forskel mellem DaraLenDex og DaraBorMelPred og BorLenDex på effektmålet helbredsrelateret livskvalitet. Derudover vanskeliggør det ublindede studiedesign i MAIA, ALCYONE og SWOG S0777 fortolkningen af helbredsrelateret livskvalitet.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Ansøger har ikke leveret nogen indirekte sammenligning af DaraLenDex vs. DaraBorMelPred og BorLenDex.

I MAIA er andelen af patienter med behandlingsrelaterede uønskede hændelser af grad ≥ 3 **95,6 %** i DaraLenDex-armen vs. 88,2 % i LenDex-armen.

Tilsvarende for ALCYONE er der **80,1 %** af patienterne i DaraBorMelPred-armen (se Tabel 8) med grad 3-4 behandlingsrelaterede uønskede hændelser. I SWOG S0777 oplevede **84,2 %** af patienterne ≥ 65 år i BorLenDex-armen grad 3-4 behandlingsrelaterede uønskede hændelser. Se ansøgers vedlagte bivirkningstabeller for DaraLenDex, DaraBorMelPred og BorLenDex i Bilag D-1, D-2 og D-3.

Tabel 12. Oversigt over udvalgte (≥ 5 %) grad 3 eller 4 behandlingsrelaterede uønskede hændelser for DaraLenDex, DaraBorMelPred og BorLenDex på tværs af studier (MAIA, SWOG S0777 og ALCYONE)

<i>System Organ Class Preferred Term</i>	DaraLenDex (n = 364) MAIA	BorLenDex (n = 262) SWOG S0777	DaraBorMelPred (n = 346) ALCYONE
Patienter med grad 3 eller 4 TEAEs	348 (95,6 %)	200 (76,3 %)	277 (80,1 %)
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>	246 (67,6 %)	104 (39,7 %)	211 (61,0 %)
Anæmi	61 (16,8 %)	32 (12,2 %)	60 (17,3 %)
Leukopeni	42 (11,5 %)	23 (8,8 %)	28 (8,1 %)
Lymfopeni	60 (16,5 %)	49 (18,7 %)	27 (7,8 %)
Neutropeni	197 (54,1 %)	26 (9,9 %)	139 (40,2 %)
Trombocytopeni	32 (8,8 %)	45 (17,2 %)	120 (34,7 %)
<i>Infections and infestations</i>	151 (41,5 %)	36 (13,7 %)	92 (26,6 %)
Pneumoni	70 (19,2 %)	19 (7,3 %)	45 (13,0 %)
<i>Nervous systems disorders</i>	-	89 (34 %)	-
Perifer sensorisk neuropati	-	54 (21 %)	-

Behandlingsstop pga. uønskede hændelser

I MAIA stoppede **13,0 %** af patienterne i DaraLenDex-armen behandling pga. behandlingsrelaterede uønskede hændelser sammenlignet med 23 % i LenDex-armen.

I ALCYONE var der tilsvarende **6,9 %** af patienterne i DaraBorMelPred-armen, der stoppede behandling pga. behandlingsrelaterede uønskede hændelser (9 % for komparator, BorMelPred-arm).

I SWOG S0777 stoppede **29,5 %** i subpopulationen af patienter ≥ 65 behandling i BorLenDex-armen (12,1 % for komparator, LenDex-arm).

Dødsfald

I MAIA døde der som følge af behandlingsrelaterede uønskede hændelser 6,9 % (25/364) i DaraLenDex-armen vs. 6,3 % (23/365) i LenDex-armen.

Infektioner

Overordnet var incidensen af infektioner højere i DaraLenDex-armen (86,3 %) end i LenDex-armen (73,4 %) i MAIA. Forskellen var primært drevet af bronkitis (DaraLenDex: 29,1 %, LenDex: 20,3 %), øvre luftvejsinfektion (DaraLenDex: 22,8 %, LenDex: 14,2 %), lungebetændelse (DaraLenDex: 22,5 %, LenDex: 12,6 %) og urinvejsinfektion (DaraLenDex: 17,6 %, LenDex: 10,4 %).

Hyppigheden af grad 3 eller 4 infektioner var højere i DaraLenDex-armen (32,1 %) sammenlignet med LenDex-armen (23,3 %). Det skyldtes en højere forekomst af grad 3 eller 4 pneumoni i DaraLenDex-armen (13,7 %) sammenlignet med LenDex-armen (7,9 %). Det samme gør sig gældende ift. alvorlige infektioner.

Mediantiden til symptomdebut af behandlingsrelaterede infektioner var ens mellem behandlingsarmene med hhv. 14,1 uger i DaraLenDex-armen og 13,6 uger i LenDex-armen.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Medicinrådet kan ikke på baggrund af de forskellige studier – MAIA, ALCYONE og SWOG S0777 – konkludere, hvilken behandling der medfører flest grad ≥ 3 uønskede hændelser.

Medicinrådet vurderer, at bivirkningsprofilerne for hhv. DaraLenDex, DaraBorMelPred og BorLenDex er forskellige. Der er mere hæmatologisk toksicitet ved behandling med DaraLenDex og DaraBorMelPred, mens behandling med BorLenDex er forbundet med større forekomst af perifer neuropati. Neuropati udgør en hyppig årsag til dosisreduktion og afbrydelse ved behandling med bortezomib. Ved behandling med BorLenDex er der hyppigere og sværere bivirkninger forbundet med bortezomib, idet dosis hen over en behandlingsserie er det dobbelte af, hvad der gives ved behandling med DaraBorMelPred (se afsnit 2.3.3). Fx er der 34 % i BorLenDex-armen i SWOG S0777 (ITT-population), der oplever neurologiske lidelser. Derudover er der andre bivirkninger ved behandling med BorLenDex, der for patienten opleves som meget generende, herunder embolier, træthed, synkope og lavt blodtryk. Embolier tilskrives i høj grad LenDex-kombinationen og vil derfor også være gældende for DaraLenDex.

Der ses flere luftvejsinfektioner i lægemiddelkombinationerne, som indeholder daratumumab. Disse er dog erfaringsmæssigt håndterbare og kræver sjældent dosisreduktion eller afbrydelse af anti-myelombehandlingen.

Medicinrådet bemærker, at der i både MAIA og ALCYONE er flere patienter i komparator-armene (hhv. LenDex og BorMelPred), der stopper behandlingen pga. behandlingsrelaterede uønskede hændelser. Det kan indikere, at tillægsbehandlingen med daratumumab er veltolereret og giver god remission med færre symptomer. Studiernes ublindede design vanskeliggør fortolkningen af behandlingsophør.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er forhold ved datagrundlaget for det kliniske spørgsmål, der introducerer usikkerhed for en vurdering af effekten og sikkerheden ved behandling med daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason (DaraLenDex). Datagrundlaget for DaraLenDex består kun af et enkelt studie, hvilket gør resultatet usikkert ift. behandlingseffekter undersøgt i flere studier. Studiedesignet var ikke blændet, og det kan introducere bias, særligt ift. mere subjektive kliniske effektmål som fx helbredsrelateret livskvalitet. Studiepopulationen i MAIA er lidt yngre og har en lidt bedre almentilstand, og derfor er der risiko for en mindre effekt og sværere bivirkninger i en dansk patientpopulation (se afsnit 2.3.1). Analysens design beror på en netværksmetaanalyse, der mht. sammenligningen af effekt på OS og PFS er meget usikker, hvad angår DaraLenDex over for DaraBorMelPred (se afsnit 2.4.1). Usikkerheden ved den indirekte sammenligning af DaraLenDex over for BorLenDex består i de forskellige studiepopulationer i MAIA og SWOG S0777. Det bidrager med usikkerhed til fortolkningen af OS-data, at meget få patienter i komparator-armene i hhv. MAIA (21 %) og ALCYONE (8 %) modtog daratumumab i efterfølgende behandling.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en cost-utility-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med DaralLenDex sammenlignet med LenDex, DaraBorMelPred, BorLenDex og BorMelPred til patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft, som ikke er kandidater til HDT (1. linjebehandling).

Analysen er baseret på MAIA-studiet og en NMA, som anvender data for OS og PFS fra MAIA, ALCYONE og SWOG S0777 som beskrevet i afsnit 2.4.1.

3.1 Analyseperspektiv

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet med et begrænset samfundsperspektiv, hvor effekten (QALY) og omkostningerne diskonteres med 3,5 % pr. år. Modellen har en tidshorisont på 30 år og en cyklusvarighed på 7 dage. Ansøger har anvendt *half-cycle correction*.

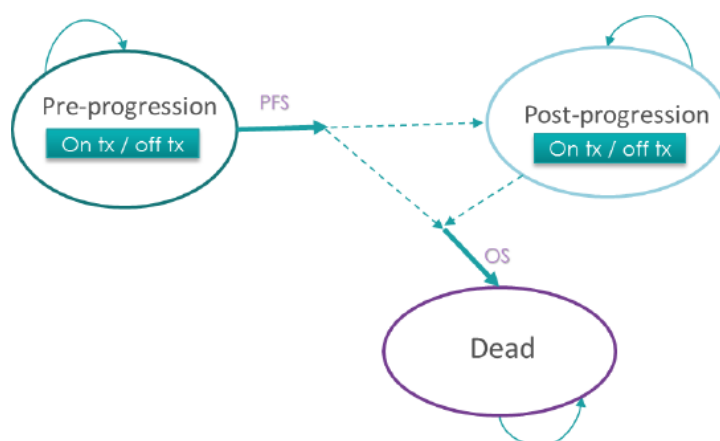
Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet vurderer, at få patienter stadig er i live efter 20 år, baseret på de ekstrapolerede OS-data med anvendelse af NMA'en (se afsnit 3.2), hvorfor Medicinrådet ændrer tidshorisonten til 20 år, for at analysen kan afspejle alle forskelle i effekt og omkostninger.

3.2 Model

Ansøger har indsendt en *partitioned survival-model* med tre helbredstilstande til at afspejle sygdomsforløbet for en kohorte af patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft, som ikke er kandidater til HDT (1. linjebehandling).

Tiden, hvor patienten er progressionsfri (PFS), defineres i modellen ud fra PFS-data fra kliniske studier, som ekstrapoleres. Alle patienter starter i PFS-stadiet og bevæger sig videre til progressionsstadiet (post-progression i Figur 15) eller stadiet død. Tiden frem til stadiet død estimeres ud fra overlevelsedata (OS). Tiden, hvor patienter befinder sig i progressionsstadiet indtil død, er defineret ud fra PFS og OS, se Figur 15 for modelstrukturen. I Tabel 13 fremgår ansøgers gennemsnitlige tid i den sundhedsøkonomiske model.



Figur 15. Modelstruktur i ansøgers model

Ansøger anvender en konstant mortalitetsrate i modellen til at udregne andelen af patienter, der dør, inden de progredierer. Derved udregnes andelen af patienter, der ikke vil have behov for behandling i efterfølgende linjer som følge af progression. Denne dødelighedsantagelse har ingen indflydelse på beregningen af leveår. Den konstante mortalitetsrate er baseret på data fra MAIA-studiet, der ganges med den ugentlige cyklus for hhv. DaraLenDex (0,000756 %) og komparatorerne (0,000995 %).

For at estimere den gennemsnitlige behandlingslængde og de samlede lægemiddelomkostninger for DaraLenDex og LenDex anvender ansøger tid til behandlingsstop (TTTD)-data fra MAIA-studiet. Det er nødvendigt at ekstrapolere de observerede TTTD-data, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont. Ansøger har testet standardparametriske modeller til ekstrapolering af TTTD-data og valgt en eksponentiel fordeling til at ekstrapolere for både DaraLenDex og LenDex, da den har det bedste visuelle og statistiske fit (jf. AIC/BIC) af de testede parametriske modeller. Kaplan-Meier-kurven for behandlingslængden fra MAIA og de ekstrapolerede kurver er vist i Bilag B-6 og Bilag B-7.

For at estimere behandlingslængden for de resterende komparatorer, som ikke har fast behandlingslængde, antager ansøger behandling til progression, men ikke længere end den maksimale behandlingslængde angivet fra SPC'et. Dette gælder for DaraBorMelPred og BorLenDex.

Tabel 13. Ansøgers modellerede gennemsnitlige behandlingsvarighed, PFS og OS

Behandling	Behandlingsvarighed [år]	PFS [år]	OS [år]
DaraLenDex	■	■	■
LenDex	■	■	■
DaraBorMelPred	■	■	■
BorLenDex	■	■	■

Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet accepterer ansøgers antagelser vedr. model.

Medicinerådet vurderer, at ansøgers metode dobbelttæller andelen af patienter, der dør inden progression, da der i forvejen anvendes data for overlevelsen, hvorfor ansøgers konstante mortalitetsrate vil overestimere dødeligheden og underestimere omkostningerne i efterfølgende behandling. Medicinerådet sætter den konstante mortalitetsrate til at være 0, da raten kun har indflydelse på omkostninger, men vælger at præsentere en følsomhedsanalyse, der belyser betydningen af ansøgers antagelse.

Medicinerådet vurderer, at PFS-værdier fra studierne er bedre estimater for behandlingslængderne end det indsendte data, som ansøger har anvendt. Derfor ændres alle behandlingsalternativer til at være behandling til progression i modellen. Se Tabel 14 for Medicinerådets modellerede tid i modellen.

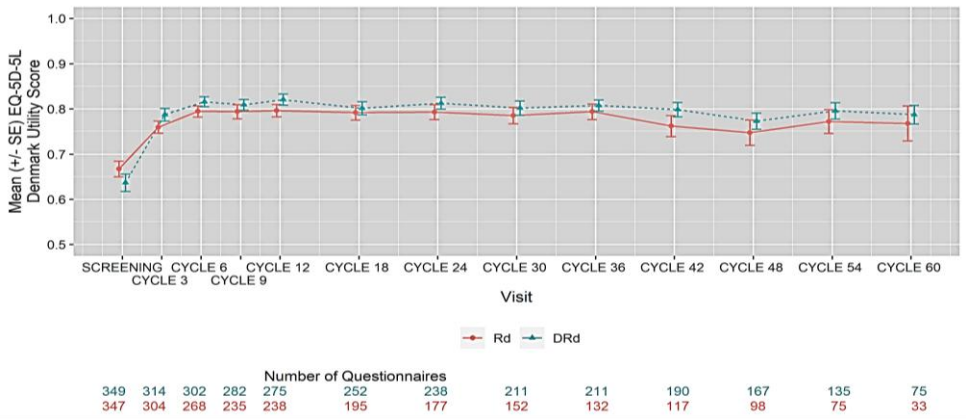
Tabel 14. Medicinerådets modellerede gennemsnitlige behandlingsvarighed, PFS og OS

Behandling	Behandlingsvarighed [år]	PFS [år]	OS [år]
DaraLenDex			
LenDex			
DaraBorMelPred			
BorLenDex			

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I MAIA-studiet blev helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) indsamlet med det generiske instrument EQ-5D-5L med det formål at identificere gennemsnitlige EQ-5D-værdier i form af HRQoL tildelt helbredstilstandene progressionsfri og post-progression. Ansøger har opsamlet HRQoL-data på hele ITT-populationen fra MAIA, der anvendes i modellen.

Antal observationer for indsamlet EQ-5D-5L-data-populationen opdelt på behandlingsarm i de respektive cyklusser er præsenteret i Figur 16.



Figur 16. Ændring i EQ-5D-5L HRQoL-værdier fra baseline opdelt på behandlingsarm hen over planlagt besøg

Ansøger antager, at livskvaliteten i de forskellige sundhedsstadier er uafhængig af, hvilken behandling patienterne modtager, da der ikke var klinisk relevant forskel i livskvalitet mellem patienter behandlet DaraLenDex og LenDex. Samtidig antager ansøger, at patienter behandlet på de resterende komparatorer har den samme livskvalitet. Ansøger oplyser samtidig, at der er opsamlet 4.651 besvarelser fordelt på 666 patienter i det progressionsfri stadie, mens der er opsamlet 397 besvarelser fordelt på 205 patienter i det progredierede stadie.

Ansøger anvender derfor den samlede gennemsnitlige helbredsrelaterede livskvalitet for DaraLenDex og LenDex fra MAIA. I henhold til Medicinrådets metodevejledning har ansøger korrigeret helbredsrelateret livskvalitet til nytteværdier. Nytteværdierne reflekterer den helbredsrelaterede livskvalitet, patienterne har i hvert helbredsstadie, vægtet med danske præferencevægte til nytteværdier [19]. Ansøger har ligeledes aldersjusteret nytteværdierne for at tage højde for den øgede morbiditet og funktionsnedsættelse, der generelt er forbundet med stigende alder. De estimerede gennemsnitlige nytteværdier for helbredsstadierne progressionsfri og post-progression er præsenteret i Tabel 15.

Tabel 15. Stadiebaserede nytteværdier

	HRQoL	95 % CI	Reference
Progressionsfri			MAIA
Post-progression			

Ansøger har inkluderet ændringer i patientens nytteværdi i forbindelse med behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3-4 for at reflektere den midlertidige ændring i livskvalitet, som patienten oplever i forbindelse med bivirkninger. Ansøger har valgt at basere ændring i patienternes nytteværdi for behandlingsrelaterede bivirkninger af grad ≥ 3 på data fra litteraturen og egne antagelser, da der ikke blev opsamlet data herfor i MAIA-studiet, se Tabel 16.

Tabel 16. Ansøgers estimer for fald i nytteværdi ved behandlingsrelaterede bivirkninger, som er inkluderet i den sundhedsøkonomiske model

Bivirkning	Reduktion af HRQoL	Varighed af reduktion af HRQoL	Reference
Anæmi	-0,310	180,0	Brown 2013 Partial review T171
Asteni	-0,115	14,6	Ansøgers antagelse
Grå stær	-0,070	28,0	Lloyd 2006
Diarre	-0,103	12,0	Lloyd 2006
Træthed	-0,115	14,6	Ansøgers antagelse

Bivirkning	Reduktion af HRQoL	Varighed af reduktion af HRQoL	Reference
Hyperglykæmi	0,000	14,7	(Partial Review TA171)
Hypokaliæmi	-0,065	11,4	(Partial Review TA171)
Leukocytopeni	-0,065	14,7	(Partial Review TA171)
Lymfopeni	-0,065	15,5	Brown 2013 Partial review T171
Neutropeni	-0,145	7,0	Brown 2013 Partial review T171
Pneumoni	-0,190	7,0	Brown 2013 Partial review T171
Trombocytopeni	-0,310	7,0	Ansøgers antagelse
Hypertension	-0,065	11,4	Ansøgers antagelse
Lungeemboli	-0,310	7,0	Brown 2013 Partial review T171

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang vedr. estimering af nytteværdier for patienter baseret på EQ-5D-5L og med anvendelse af danske præferencevægte.

Medicinerådet bemærker, at der i alt blev indsamlet 4.651 besvarelser fra patienter i progressionsfri-stadiet og kun 397 besvarelser fra patienter, som er progredieret i MAIA-studiet. De færre besvarelser fra patienter med recidiv kan bidrage til usikkerhed i analysen. Ved en lavere responsrate hos patienterne i ringere helbredstilstand, eller som ophørte med behandlingen grundet bivirkninger, kan den estimerede livskvalitet desuden være overestimeret.

For at belyse usikkerhederne i estimatet for nytteværdier for recidiv præsenterer Medicinerådet følsomhedsanalyser, hvor nytteværdien varieres med +/- 10 % for at illustrere usikkerhedernes betydning på analysens resultat. I mangel på anvendelige referenceværdier varierer Medicinerådet estimatet med en arbitrær værdi på 10 %.

Medicinerådet accepterer, at ansøgers antagelse vedr. livskvaliteten i de forskellige sundhedsstadier er uafhængig af, hvilken behandling patienterne modtager. Men Medicinerådet vurderer, at patienter, der behandles med DaraBorMelPred, er udsat for en hårdere behandling end med DaraLenDex eller LenDex, idet bivirkningsprofilen for DaraLenDex eller LenDex er mere håndterbar i dansk klinisk praksis end bivirkningerne forbundet med DaraBorMelPred. Ydermere indikerer livskvalitetsdata fra ALCYONE-studiet, at patienterne har det ringere hen over alle EORTC-parametre, hvilket understøtter erfaringen fra dansk klinisk praksis [20]. Medicinerådet præsenterer en følsomhedsanalyse, der anvender nytteværdierne fra ALCYONE-studiet, for at undersøge betydningen af en ringere livskvalitet for DaraBorMelPred sammenlignet med

DaraLenDex, LenDex og BorLenDex. De estimerede gennemsnitlige nytteværdier for helbredsstadierne progressionsfri var [REDACTED], mens det for post-progression var [REDACTED].

Medicinerådet vurderer, at ansøgers anvendte varighed for anæmi er meget høj, og nedjusterer den i stedet til 28 dage.

Ansøger anvender nytteværdier for bivirkninger fundet i litteraturen. Medicinerådet vurderer, at ansøgers kilder (Lloyd, Brown og egne antagelser) for fald i nytteværdi er behæftet med usikkerhed, idet estimererne stammer fra flere forskellige kilder, der undersøger nytteværdierne for bl.a. metastaserende brystkræft og diabetes. Det er uklart, hvordan værdien er indsamlet og estimeret, samt hvordan overførbareheden heraf kan relateres til denne population. Derfor er sammenligningen mellem dem og de øvrige nytteværdibivirkninger svær. Samlet konstaterer Medicinerådet, at bivirkninger i den sundhedsøkonomiske analyse og ændringer i nytteværdier for disse bivirkninger giver ophav til usikkerhed. Den samlede påvirkning fra bivirkninger (omkostninger og fald i nytteværdien) i den sundhedsøkonomiske analyse er dog meget begrænset.

3.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser vedr. omkostningerne ved DaraLenDex sammenlignet med komparatorerne. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, efterfølgende behandling og patient- og transportomkostninger.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Doser anvendt i ansøgers analyse er hentet i de respektive lægemidlers produktresuméer (SPC'er) og som anvendt i MAIA-studiet, se afsnit 2.3.2 og 2.3.3 for beskrivelsen af dosering for intervention og komparatorerne.

For lægemidler doseret efter kropsvægt og kropsoverfladeareal (BSA) antager ansøger en gennemsnitlig vægt på 74,5 kg og en gennemsnitlig BSA på 1,85 m² baseret på MAIA-studiet. Derudover inkluderer ansøger en relativ dosisintensitet (RDI) for alle behandlingsalternativerne i modellen. Ansøger anvender RDI fra studierne MAIA (DaraLenDex og LenDex), ALCYONE (DaraBorMelPred) og SWOG S0777 (BorLenDex), se Bilag A. Ansøger inkluderer spild i analysen, da ansøger argumenterer for, at deling af hætteglas ikke er dansk klinisk praksis.

Ansøger antager, at patienterne sideløbende vil modtage understøttende behandling i form af solu-medrol, paracetamol, antihistamin, acetylsalicylsyre, zoledronsyre og aciclovir. Ansøger præsenterer en fordeling over, hvilken understøttende behandling der gives ifm. intervention eller komparatorer, se Tabel 17.

Tabel 17. Fordeling over understøttende behandling

	DaraLenDex	DaraBorMelPred	BorLenDex
Solu-medrol	100 %	100 %	0 %

Paracetamol	100 %	100 %	0 %
Antihistamin	100 %	100 %	0 %
Acetylsalicylsyre	100 %	0 %	0 %
Zoledronsyre	100 %	100 %	100 %
Aciclovir	0 %	100 %	100 %

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser vedr. dosisintensitet og fordeling for sideløbende behandling. Medicinrådet accepterer ansøgers estimat for kropsvægt og BSA. Medicinrådet udskifter priserne på lægemidlerne fra AIP til sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 18.

Tabel 18. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (december 2022)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris	Kilde
Daratumumab	1.800 mg	1 stk.	■	Amgros
Lenalidomid	25 mg	21 stk.	■	Amgros
Dexamethason	4 mg	20 stk.	■	Amgros
Bortezomib	3,5 mg	1 htgl.	■	Amgros
Melphalan	2 mg	25 stk.	■	Amgros
Prednison	5 mg	100 stk.	■	Amgros
	25 mg	100 stk.	■	Amgros

3.4.2 Hospitalsomkostninger

Administrationsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til lægemiddeladministration for de behandlinger, der administreres ved infusion og subkutan, mens lægemidler, der administreres oralt, ikke genererer nogen omkostninger i modellen. Frekvensen af administrationsbesøgene er i modellen baseret på produktresuméet for hvert lægemiddel, se afsnit 2.3.2 og 2.3.3 for administrationsfrekvens.

Da daratumumab og bortezomib administreres enten intravenøst eller subkutan, har ansøger inkluderet administrationsomkostninger hertil. Ansøger anvender DRG-taksten 17MA98 (MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år), svarende til 3.225 kr. som enhedsomkostning for et administrationsbesøg, se Tabel 19.

Tabel 19. Anvendt enhedsomkostning til infusion af lægemiddel

Ressourceforbrug	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Lægemiddeladministration	3.225	DRG 2022, 17MA98

Monitoreringsomkostninger

Ansøger har opdelt monitoreringsomkostninger ud fra, om patienten befinder sig i PFS-stadiet eller PD-stadie. Ydermere har ansøger opdelt PD-stadiet ud fra, om patienten modtager behandling eller ikke modtager behandling.

Ansøger inkluderer omkostninger til rutinemæssig monitorering bestående af lægekonsultationer, CT-scanninger, røntgen og neurologiske undersøgelser, hjertescanning og en række blodprøver, som ansøger har baseret på et klinisk udsagn samt opgørelser fra NICE's vurdering af bortezomib og thalidomid (TA228). Ydermere præsenterer ansøger en fordeling over andelen af patienter, der modtager hver enkel type monitorering.

Medicinerådets vurdering af hospitalsomkostninger

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang til estimering af administrationsomkostninger i forbindelse med patienter, der modtager intravenøs eller subkutan behandling.

Medicinerådet accepterer ansøgers opdeling af monitoreringsomkostninger ifm. stadietinddelingen. Medicinerådet ekskluderer ansøgers omkostninger til rutinemæssig monitorering og fordeling over andelen af patienter, der modtager hver enkel type monitorering. Medicinerådet vælger at anvende de samme monitoreringsestimater, som blev vurderet repræsentative for dansk klinisk praksis i en tidligere vurdering (daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison) til samme indikation. Estimaterne fra den tidligere vurdering kan ses i Tabel 20.

Medicinerådet vurderer, at patienter, der modtager behandling med daratumumab, vil blive monitoreret ifm. administrationen, hvorfor monitoreringsomkostninger hertil ekskluderes i analysen. For de resterende lægemidler anvender Medicinerådet DRG-taksten 17MA98 (MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år), svarende til 3.225 kr. som enhedsomkostning for et monitoreringsbesøg.

Tabel 20. Frekvens af monitorering og administration pr. måned, i PFS-stadiet og PPS-stadiet

	PFS: Monitorering	PD: Modtager behandling	PD: Ingen behandling
DaraLenDex	-	Hver måned	Hver måned
DaraBorMelPred	-	Hver måned	Hver måned
BorLenDex	Hver 6. uge	Hver måned	Hver måned

3.4.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger for bivirkninger højere end grad 3, og som forekommer hos mere end 5 % af patienterne, baseret på data fra forskellige studier. Ansøger inkluderer kun forskel i omkostninger til bivirkninger for 1. linjebehandling for at simplificere modellen, og fordi patientpopulationerne er forskellige i mange af studierne.

Ansøger anvender DRG-takster til at estimere omkostninger forbundet med behandling af bivirkningerne, se Tabel 21.

Tabel 21. Kumulative sandsynligheder for bivirkninger mellem behandlingerne

	DaraLen-Dex	DaraBor-MelPred	BorLenDex	Enhedsomkostning [DKK] og kilde
Anæmi	16,8 %	17,3 %	12,2 %	3.176 – 16MA98
Asteni	5,2 %	0,0 %	0,0 %	4.460 – 23MA03
Katarakt	11,0 %	0,0 %	0,0 %	1.095 – 02MA01
Diarré	8,8 %	0,0 %	9,2 %	6.756 – 06MA11
Træthed	8,8 %	0,0 %	14,5 %	4.460 – 23MA03
Hyperglykæmi	7,7 %	0,0 %	7,3 %	4.460 – 23MA03
Hypokaliæmi	12,6 %	0,0 %	11,5 %	1.954 – 10MA98
Leukocytopeni	11,5 %	8,1 %	8,8 %	3.176 – 16MA98
Lymfopeni	16,5 %	7,8 %	18,7 %	3.176 – 16MA98
Neutropeni	54,1 %	40,2 %	9,9 %	3.176 – 16MA98
Pneumoni	19,2%	13,0 %	0,0 %	2.180 – 04MA98
Trombocytopeni	8,8 %	0,0 %	17,2 %	3.176 – 16MA98
Hypertension	8,5 %	0,0 %	0,0 %	1.318 – 05MA98
Lungeemboli	7,1 %	0,0 %	6,9 %	2.180 – 04MA98
Kilde	MAIA	ALCYONE	SWOG S0777	DRG2022

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang til estimering af bivirkningsomkostninger.

3.4.4 Efterfølgende behandlinger

Ansøger inkluderer omkostninger til efterfølgende behandlinger. Der er inkluderet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger og monitorering.

Ansøger antager, at 67 % af patienterne vil modtage 2. linjebehandling, og at 37 % vil modtage 3. linjebehandling.

For 2. linjebehandling antager ansøger, at alle patienter behandles indtil progression. I mangel på studiespecifikt data anvender ansøger mediane PFS-værdier. Idet medianens

værdier ikke opfylder hele tidshorizonten, vælger ansøger at ekstrapolere vha. en eksponentiel fordeling. Se Tabel 22 for de mediane PFS-estimater.

Ud fra nuværende rekommandationer antager ansøger følgende:

- For patienter, der modtager DaraLenDex i 1. linje, vil cirka halvdelen modtage PomBorDex i 2. linje, mens den anden halvdel vil modtage CarLenDex.
- For patienter, der modtager LenDex i 1. linje, vil størstedelen modtage DaraBorDex i 2. linje, mens resten vil modtage PomBorDex.
- Patienter, der modtager DaraBorMelPred i 1. linje, vil modtage en lenalidomid-holdig behandling (EloLenDex og CarLenDex) i 2. linje, dog vil få modtage LenDex.
- For patienter behandlet med BorLenDex i 1. linje vil størstedelen i 2. linje modtage DaraLenDex, mens nogle få vil modtage DaraBorDex, CarDex eller PomBorDex.

I Bilag C-1 fremgår ansøgers fordeling af efterfølgende 2. linjebehandlingsregimer.

Tabel 22. Mediane PFS-værdier for 2. linjebehandling

2. linjebehandling	Median PFS [måneder]	Kilde
DaraLenDex	37,7	POLLUX [21]
DaraBorDex	24,1	CASTOR [22]
CarDex	14,5	ENDEAVOR[23]
CarLenDex	24,1	ASPIRE [24]
EloLenDex	23,4	ELOQUENT-2[25]
PomDex	12,1	Dimopoulos et al.[26]
PomBorDex	11,2	OPTIMISMM [27]
LenDex	16,6	POLLUX [21]
BorLenDex	16,6	Antagelse

Da der ikke er studiedata specifikt for 3. linjebehandling efter de forskellige 2. linjebehandlinger, estimerer ansøger TTD for 3. linjebehandling ved eksponentiel ekstrapolering på medianværdien på 12,5 måneder for alle kombinationsbehandlinger baseret på studiet Richardson et al. (2016) [28].

Ud fra nuværende rekommandationer antager ansøger følgende:

- For patienter, der modtager DaraLenDex i 1. linje, vil størstedelen modtage PomBorDex og CarDex i 3. linje.
- For patienter, der modtager LenDex i 1. linje, vil størstedelen modtage PomDex i 3. linje, mens resten vil modtage CVD og CarDex.

- Patienter, der modtager DaraBorMelPred i 1. linje, vil enten modtage CarDex, PomDex eller PomBorDex i 3. linje.
- Patienter behandlet med BorLenDex i 1. linje vil enten modtage DaraLenDex, DaraBorDex, CarDex, PomDex eller CarLenDex i 3. linje.

I Bilag C-2 fremgår ansøgers fordeling af efterfølgende 3. linjebehandlingsregimer.

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelse vedr. andelen af patienter, der hhv. vil modtage 2. og 3. linjebehandling.

Medicinrådet accepterer ansøgers estimer for den gennemsnitlige behandlingsvarighed i hhv. 2. og 3. linjebehandling, men hæfter sig ved den store usikkerhed forbundet med efterfølgende behandlinger, da behandlingsforløbene i studierne ikke svarer til dansk klinisk praksis. Medicinrådet vurderer, at estimerne er forbundet med stor usikkerhed, da disse er svære at estimere på grund af individuelt tilpassede behandlingsregimer. Medicinrådet præsenterer en følsomhedsanalyse, der undersøger betydningen af efterfølgende behandlingslinjer ved at ekskludere den.

Medicinrådet vurderer, at ansøgers fordeling for hhv. 2. og 3. linjebehandling ikke er repræsentativ for dansk klinisk praksis, hvorfor Medicinrådet ændrer fordelingerne.

Fordelingen af 2. og 3. linjebehandling fremgår af hhv. Tabel 23 og

Tabel 24.

Tabel 23. Medicinrådets fordeling af 2. linjebehandling

2. linjebehandling	DaraLenDex	DaraBorMelPred	BorLenDex
DaraBorDex	0 %	0 %	60 %
CarDex	50 %	10 %	30 %
CarLenDex	0 %	40 %	0 %
EloLenDex	0 %	20 %	0 %
PomDex	0 %	0 %	0 %
PomBorDex	50 %	10%	0 %
LenDex	0 %	10 %	10 %
BorLenDex	0 %	0 %	0 %
IxaLenDex	0 %	10 %	0 %

Tabel 24. Medicinrådets fordeling af 3. linjebehandling

3. linjebehandling	DaraLenDex	DaraBorMelPred	BorLenDex
CarDex	50 %	20 %	10 %
PomDex	10 %	40 %	80 %
PomBorDex	40 %	30 %	0 %
CVD	0%	10 %	10 %

Medicinrådet udskifter priserne på lægemidlerne fra AIP til sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), der indgår i efterfølgende behandling, se Tabel 25.

Tabel 25. Anvendte lægemiddelpriiser for efterfølgende behandling, SAIP (december 2022)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Carfilzomib	10 mg	1 stk.	■	Amgros
	30 mg	1 stk.	■	Amgros
	60 mg	1 stk.	■	Amgros
Elotuzumab	300 mg	1 stk.	■	Amgros
	400 mg	1 stk.	■	Amgros
Pomalidomid	1 mg	21 stk.	■	Amgros
	2 mg	21 stk.	■	Amgros
	3 mg	21 stk.	■	Amgros
	4 mg	21 stk.	■	Amgros
Ixazomib	2,3 mg	3 stk.	■	Amgros
	3 mg	3 stk.	■	Amgros
	4 mg	3 stk.	■	Amgros

3.4.5 Patientomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 181 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

Ansøger antager, at en subkutan behandling foretages på 15 minutter, mens det tager 30 minutter at foretage to subkutane behandlinger samtidig. Derudover antager ansøger, at der forventes at være 30 minutters ventetid forbundet med hospitalsbesøg.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser vedrørende patientomkostninger.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers hovedanalyse. Ændringerne er listet i Tabel 26.

Tabel 26. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Tidshorisont	30	20	Afsnit 3.1
Inkluderede omkostninger	Lægemiddelomkostninger Hospitalsomkostninger Bivirkningsomkostninger Omkostninger ved efterfølgende behandling Patient- og transportomkostninger	Lægemiddelomkostninger Hospitalsomkostninger Bivirkningsomkostninger Omkostninger ved efterfølgende behandling Patient- og transportomkostninger	Afsnit 3.4
Behandlingslinje	1.-3. linjebehandling	1.-3. linjebehandling	Afsnit 3.4.4
Gennemsnitlig behandlingslængde:			Afsnit 3.2
DaraLenDex	TTD: [redacted]	PFS: [redacted]	
LenDex	TTD: [redacted]	PFS: [redacted]	
BorLenDex	PFS: [redacted]	PFS: [redacted]	
DaraBorMelPred	PFS: [redacted]	PFS: [redacted]	
Gennemsnitlig PFS:			Afsnit 2.4.3 og 3.2
DaraLenDex	MAIA: Eksponentiel: [redacted]	MAIA: Eksponentiel: [redacted]	
LenDex		NMA: HR 0,53: [redacted]	
BorLenDex	MAIA: Eksponentiel: [redacted]	NMA: HR 0,77: [redacted]	
DaraBorMelPred	NMA: HR 0,77: [redacted] NMA: HR 0,58: [redacted]	NMA: HR 0,58: [redacted]	
Gennemsnitlig OS:			Afsnit 2.4.2 og 3.2
DaraLenDex	MAIA: Gompertz: [redacted]	NMA: HR 0,68: [redacted]	
LenDex	MAIA: Gompertz: [redacted]	MAIA: Gompertz: [redacted]	
BorLenDex	NMA: HR 0,77: [redacted]	NMA: HR 0,68: [redacted]	
DaraBorMelPred	NMA: HR 0,79: [redacted]	NMA: HR 0,68: [redacted]	

3.6 Resultater

Medicinerådet præsenterer nedenfor resultaterne for DaraLenDex sammenlignet DaraBorMelPred i afsnit 3.6.1 og resultaterne for DaraLenDex sammenlignet BorLenDex i afsnit 3.6.2.

3.6.1 Resultat af Medicinerådets hovedanalyse for sammenligning med DaraBorMelPred

I Medicinerådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af DaraLenDex sammenlignet med DaraBorMelPred til 0,02 QALY, mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED]. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 1,0 mio. DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 67,4 mio. DKK. Resultaterne fra Medicinerådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 27.

De inkrementelle omkostninger drives hovedsageligt af forskellen i lægemiddelomkostninger. Begge behandlingsregimer er behandling indtil progression, som er gældende for alle 3 lægemidler ved DaraLenDex, mens det kun er gældende for daratumumab i DaraBorMelPred. Ydermere forlænger DaraLenDex tiden til progression over for DaraBorMelPred, og derfor er behandlingsvarigheden længere, hvorfor DaraLenDex fremstår som et dyrere behandlingsalternativ.

Tabel 27. Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse, diskonterede tal

	DaraLenDex	DaraBorMelPred	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	259.383	361.460	-102.077
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	27.513	31.393	-3.880
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	5,97	5,97	0,00
Totale QALY	4,48	4,47	0,02

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår

Kan ikke beregnes grundet ingen forskel i leveår.

Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)

Beregnet med AIP: 67.420.069 DKK/QALY

Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK/QALY

3.6.2 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse for sammenligning med BorLenDex

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af DaraLenDex sammenlignet med BorLenDex til 0,07 QALY, mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 2,8 mio. DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 40 mio. DKK. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 28.

Tabel 28. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	DaraLenDex	BorLenDex	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	259.383	222.096	37.287
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	27.513	17.423	10.090
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	5,97	5,97	0,00
Totale QALY	4,48	4,41	0,07

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	<i>Kan ikke beregnes grundet ingen forskel i leveår.</i>
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 40.360.379 DKK/QALY Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK/QALY

3.6.3 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en lang række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Medicinrådet præsenterer kun de følsomhedsanalyser, som Medicinrådet vurderer er relevante. Medicinrådet nedjusterer den gennemsnitlige tid til progression og den gennemsnitlige overlevelse, inkluderer ansøgers mortalitetsrate, anvender nytteværdier for DaraBorMelPred fra ALCYONE-studiet og ekskluderer omkostninger til efterfølgende behandling. Af Tabel 29 fremgår DaraLenDex sammenlignet med DaraBorMelPred, mens DaraLenDex sammenlignet med BorLenDex fremgår af Tabel 30.

Tabel 29. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med DaraBorMelPred, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (DKK/QALY)
Resultatet af hovedanalysen		0,02	■	■
PFS nedjusteres for LenDex	10 %	0,02	■	■
	20 %	0,02	■	■
	30 %	0,02	■	■
OS HR i NMA for DaraLenDex, DaraBorMelPred og BorLenDex nedjusteres	10 %	0,01	■	■
	20 %	0,01	■	■
	30 %	0,01	■	■
Anvendelse af ansøgers konstante mortalitetsrate ift. andelen af patienter, der dør inden progression	DaraLenDex: 0,000756 % Komparatorer: 0,000995 %	0,01	■	■
Ekskludering af efterfølgende behandling (2. og 3. linjebehandling)	Ekskludering af efterfølgende behandling	0,16	■	■
HR justeres til øvre og nedre konfidensinterval fra NMA'en for DaraBorMelPred over for LenDex	Nedre CI 0,50	-0,59	■	■
	Øvre CI 1,23	1,10	■	■

Tabel 30. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med BorLenDex, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (DKK/QALY)
Resultatet af hovedanalysen		0,07	■	■
PFS nedjusteres for LenDex	10 %	0,07	■	■
	20 %	0,07	■	■
	30 %	0,07	■	■
OS HR i NMA for DaraLenDex, DaraBorMelPred og BorLenDex nedjusteres	10 %	0,07	■	■
	20 %	0,06	■	■
	30 %	0,06	■	■
Anvendelse af ansøgers konstante mortalitetsrate ift. andelen af patienter, der dør inden progression	DaraLenDex: 0,000756 % Komparatorer: 0,000995 %	0,07	■	■
Ekskludering af efterfølgende behandling (2. og 3. linjebehandling)	Ekskludering af efterfølgende behandling	0,76	■	■



Probabilistiske følsomhedsanalyser

Da QALY-gevinsterne er beskedne, er de probabilistiske følsomhedsanalyser ikke medtaget.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 240 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med DaraLenDex. Hvis behandlingen anbefales, antager ansøger, at DaraLenDex vil have et markedsoptag på 20 % i år 1 stigende til 37 % i år 5.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer, at 250 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med DaraLenDex, dvs. nydiagnosticerede myelomatosepatienter, der ikke er egnede HDT.

Ansøger har indsendt 4 komparatorer til sammenligningen med DaraLenDex hhv. LenDex, BorLenDex, DaraBorMelPred og BorMelPred. Medicinerådet vurderer, at BorMelPred ikke anvendes rutinemæssigt i dansk klinisk praksis. Derfor ekskluderer Medicinerådet denne komparator i begge scenarier. Medicinerådet vurderer, at hvis DaraLenDex anbefales, vil BorLenDex ikke anvendes rutinemæssigt i dansk klinisk praksis, hvorimod det fortsat vil anvendes, hvis DaraLenDex ikke anbefales. Derfor inkluderer Medicinerådet BorLenDex, hvis DaraLenDex ikke anbefales.

Budgetkonsekvensanalysen vil ved en anbefaling indeholde DaraLenDex, DaraBorMelPred og LenDex, ved en ikke-anbefaling indgår DaraBorMelPred, BorLenDex og LenDex i analysen. Se patientantallet og markedsoptaget for DaraLenDex i Tabel 31.

Tabel 31. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
DaraLenDex	150	150	150	150	150
DaraBorMelPred	75	75	75	75	75
LenDex + diverse	25	25	25	25	25
Anbefales ikke					
DaraBorMelPred	213	213	213	213	213
BorLenDex	25	25	25	25	25
LenDex + diverse	12	12	12	12	12



4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af DaraLenDex vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 32.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 109 mio. DKK i år 5.

Tabel 32. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

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

5. Diskussion

Medicinerådet har vurderet omkostningseffektiviteten af behandling med DaraLenDex sammenlignet med nuværende behandling i dansk klinisk praksis, som er DaraBorMelPred, BorLenDex eller LenDex, afhængigt af patientens individuelle behov og forudsætninger.

I den sundhedsøkonomiske analyse, som Medicinerådet finder mest sandsynlig, estimerer Medicinerådet, at behandling med DaraLenDex sammenlignet med DaraBorMelPred giver en QALY-gevinst på ca. 0,02 QALY, mens de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling er ca. [REDACTED] DKK.

For DaraLenDex sammenlignet med BorLenDex giver det en QALY-gevinst på ca. 0,07 QALY, mens de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling er ca. [REDACTED] DKK.

Effektestimaterne for sammenligningen af DaraLenDex over for DaraBorMelPred er meget usikre pga. usikkerheder ved NMA'en (se afsnit 2.4.1). For sammenligningen mellem DaraLenDex og BorLenDex er der mindre usikkerhed forbundet med NMA'en, men større usikkerhed forbundet med forskellige studiepopulationer i SWOG S0777 og MAIA (se afsnit 2.3.1).

Medicinerådet kan ikke konkludere, at der er forskel i overlevelse mellem DaraLenDex, DaraBorMelPred og BorLenDex, og derfor estimerer den sundhedsøkonomiske model en gennemsnitlig overlevelse på ca. 6 år for de tre behandlingsalternativer. Medicinerådet har tidligere vurderet daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison til samme indikation, hvor den sundhedsøkonomiske model estimerede en gennemsnitlig overlevelse på ca. [REDACTED]. Medicinerådet vurderer, at der er usikkerhed



vedr. den estimerede OS i den sundhedsøkonomiske model, og præsenterer en følsomhedsanalyse, hvor HR for DaraLenDex, DaraBorMelPred og BorLenDex nedjusteres med hhv. 10 %, 20 % og 30 %. Estimaterne er et arbitrært valg, men belyser betydningen af en kortere gennemsnitlig overlevelse på de inkrementelle omkostninger. For sammenligningen med DaraBorMelPred vil en nedjustering af HR med hhv. 10 %, 20 % og 30 % resultere i inkrementelle omkostninger pr. vundet

QALY [REDACTED]. For sammenligningen med BorLenDex vil en nedjustering af HR med 10 % resultere i inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY på ca. [REDACTED] DKK, en 20 %'s nedjustering vil resultere i inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY på ca. [REDACTED] DKK, og en 30 %'s nedjustering vil resultere i inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY på ca. [REDACTED] DKK.

Ydermere undersøger Medicinrådet betydningen OS-effekten for DaraBorMelPred idet Medicinrådet vil undersøge betydningen af effekten for DaraBorMelPred overfor DaraLenDex. Medicinrådet præsenterer to følsomhedsanalyser, hvor effekten for DaraBorMelPred justeres til hvert yderpunkt i konfidensintervallet til hazard ratioen fra ansøgers NMA. Scenariet hvor DaraBorMelPred er dårligere (HR: 1,23) end LenDex resulterer i inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY på ca. [REDACTED] DKK. Scenariet hvor DaraBorMelPred er bedre (HR: 0,53) end LenDex resulterer i inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY på ca. [REDACTED] DKK. Følsomhedsanalyserne skal anses som et spænd mellem to scenarier, hvor behandling med DaraBorMelPred giver hhv. en bedre og ringere overlevelse sammenlignet med DaraLenDex.

Hovedparten af de inkrementelle omkostninger drives af lægemiddelomkostningerne til DaraLenDex, hvor især lægemiddelomkostningerne til daratumumab er høje, eftersom behandlingen er til progression, og lenalidomid er gået af patent. Medicinrådet bemærker, at behandling med DaraLenDex i modellen giver længere PFS ift. DaraBorMelPred og BorLenDex, hvorfor lægemiddelomkostningerne forventeligt er højere, da patienterne vil være i behandling i længere tid. I den sundhedsøkonomiske model estimeres den gennemsnitlige tid til progression at være 5,3 år for DaraLenDex, 5,1 år for DaraBorMelPred og 4,3 år for BorLenDex. Medicinrådet vurderer, at forventningen til PFS i dansk klinisk praksis er mindre optimistisk end gennemsnitsestimaterne fra ekstrapoleringerne. Dansk klinisk praksis inkluderer patienter med komorbiditet m.m., der er ekskluderet i studierne, hvorfor den gennemsnitlige tid til progression i dansk klinisk praksis må forventes lavere end i studiet. Da estimaterne for PFS fremstår høje, undersøger Medicinrådet en potentiel overestimeret PFS i den sundhedsøkonomiske model ved at nedjustere PFS for LenDex, og indirekte de resterende behandlinger, med hhv. 10 %, 20 % og 30 %. For sammenligningen med DaraBorMelPred vil en nedjustering af PFS med hhv. 10 %, 20 % og 30 % alle resultere i [REDACTED]. For sammenligningen med BorLenDex vil en nedjustering af PFS med 10 % resultere i inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY på ca. [REDACTED] DKK, en 20 %'s nedjustering vil resultere i inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY på ca. [REDACTED] DKK, og en 30 %'s nedjustering vil resultere i inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY på ca. [REDACTED] DKK.



De inkrementelle omkostninger fremstår høje på trods af inkludering af efterfølgende behandling (2. og 3. linjebehandling), der er større for både BorLenDex og DaraBorMelPred end DaraLenDex. Inddragelse af efterfølgende behandling har stor betydning for analysens resultat, idet behandlingsregimerne i hhv. 1., 2. og 3. linjebehandling er dyre lægemidler (daratumumab, carfilzomib, pomalidomid og ixazomib). Der er usikkerheder forbundet med de kliniske antagelser og økonomiske estimater, der er definerende for efterfølgende behandling, da de efterfølgende behandlinger givet i de respektive studier, som NMA'en baseres på, ikke er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis, og dette kan have betydning for, om den estimerede effekt er korrekt. Derudover er der antaget ens behandlingslængde for 3. linjebehandling for at simplificere modellen, men det vil næppe være gældende for alle behandlingsregimer i klinisk praksis. Det skyldes, at patienterne ikke nødvendigvis har fulgt de skitserede behandlingsregimer i modellen, og i alle linjer kan patientpopulationerne, der indgår i studierne, adskille sig fra patienterne i den danske patientpopulation. Efterfølgende behandling i dansk klinisk praksis fastlægges ud fra en individuel vurdering af patientens tidligere behandlinger, komorbiditeter, patientpræferencer og tidligere bivirkninger og er derfor meget usikker at estimere. Medicinrådet har accepteret ansøgers valg for efterfølgende behandling, men har udarbejdet to følsomhedsanalyser, hvor omkostningerne til efterfølgende behandling ekskluderes. Det resulterer i inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY, hvor [REDACTED] i sammenligningen med DaraBorMelPred og inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY på ca. [REDACTED] DKK for sammenligningen med BorLenDex.

Samlet set for DaraLenDex sammenlignet med DaraBorMelPred fremstår de inkrementelle omkostninger rimelige, idet de hovedsageligt drives af forskellen i lægemiddelomkostninger. Begge behandlingsregimer er behandling indtil progression, som er gældende for alle 3 lægemidler ved DaraLenDex, mens det kun er gældende for daratumumab i DaraBorMelPred. Ydermere forlænger DaraLenDex tiden til progression over for DaraBorMelPred, og derfor er behandlingsvarigheden længere, hvorfor DaraLenDex fremstår som et dyrere behandlingsalternativ.

Sammenlignet med BorLenDex fremstår de inkrementelle omkostninger for DaraLenDex meget høje, idet forskellen i lægemiddelomkostningerne udelukkende drives af lægemiddelomkostningerne til daratumumab. Dette er på trods af højere omkostninger til BorLenDex i efterfølgende behandling sammenlignet med DaraLenDex.



6. Referencer

1. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2017. 2017;[Danish].
2. Kræftens Bekæmpelse. Statistik om myelomatose [internet]. 2019 [citeret 20. februar 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/myelomatose-knoglemarvskraeft/statistik-myelomatose/>
3. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose). København; 2019.
4. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Dansk Myelomatose Database [internet]. [citeret 10. oktober 2017]. Tilgængelig fra: <http://www.myeloma.dk>
5. Dansk Myelomatose Database, Årsrapport 2021. 2021.
6. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538–48.
7. Dansk Myelomatose Database. Dansk Myelomatose Database Årsrapport 2015. 2015;(december):1–73.
8. Kumar SK, Rajkumar SV. The multiple myelomas - Current concepts in cytogenetic classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(7):409–21.
9. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: A consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood.* 2016;127(24):2955–62.
10. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2016. 2016;
11. RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin). Baggrundsnotat for behandling af patienter med myelomatose. København: RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin); 2016. s. 1–36.
12. Mateos M-V, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10218):132–41.
13. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *New England Journal of Medicine.* 2019;380(22):2104–15.
14. Durie BGM, Hoering A, Sexton R, Abidi MH, Epstein J, Rajkumar SV, et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in



patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem . Blood Cancer J. 2020;10(5).

15. Facon T, San-Miguel J, Dimopoulos MA, Mateos MV, Cavo M, van Beekhuizen S, et al. Treatment Regimens for Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Adv Ther.* 2022;39(5):1976–92.
16. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J v., Belch A, Cavo M, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood.* 2018;131(3).
17. Kumar SK, Jacobus SJ, Cohen AD, Weiss M, Callander N, Singh AK, et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(10).
18. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 1993;85(5).
19. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy.* 2021;19(4):579–91.
20. Knop S, Mateos MV, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, Doyen C, et al. Health-related quality of life in patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for stem cell transplantation: results from the randomized phase III ALCYONE trial. *BMC Cancer.* 2021;21(1).
21. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(14):1319–31.
22. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine.* 2016;375(8):754–66.
23. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, H?jek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): And randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016;17(1):27–38.
24. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine.* 2015;372(2):142–52.



25. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(7):621–31.
26. Dimopoulos MA et al. Final Analysis, Cytogenetics, Long-Term Treatment, and Long-Term Survival In MM- 003, A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide + Low-Dose Dexamethasone (POM + LoDEX) Vs High-Dose Dexamethasone (HiDEX) In Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood*. 2013;122(21).
27. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):781–94.
28. Richardson PG, Hungria VTM, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: Outcomes by prior treatment. *Blood*. 2016;127(6).



7. Sammensætning af fagudvalg

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



8. Versionslog

Versionslog

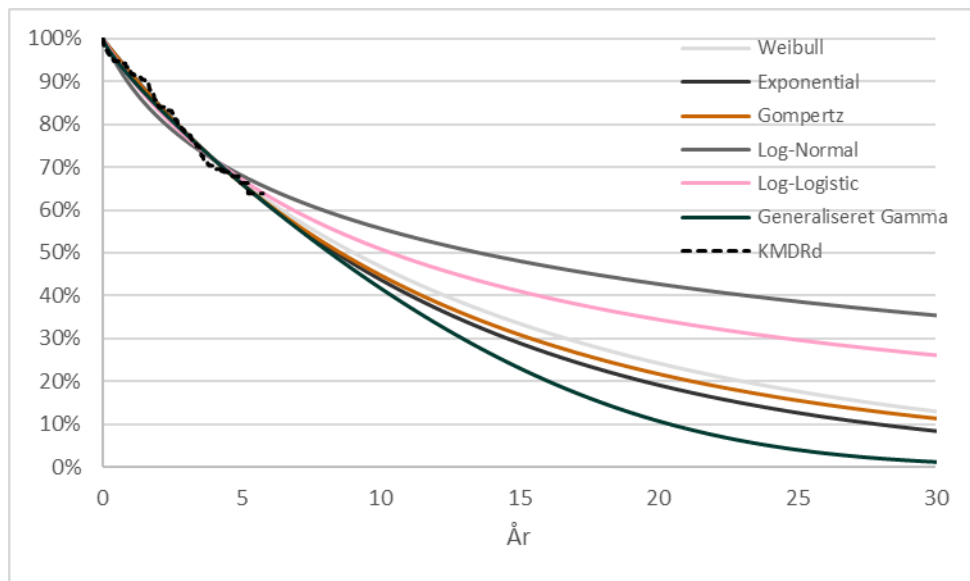
Version	Dato	Ændring
2.0	21. maj 2025	Anbefalingen blev revurderet på baggrund af ny pris på rådsmødet den 21. maj 2025. I rapporten er priserne på alle inkluderede lægemidler samt fordelingerne af de efterfølgende behandlinger blevet opdateret.
1.1	24. januar 2024	Anbefalingen blev revurderet på baggrund af ny pris på rådsmødet den 24. januar 2024. Rådet fandt ikke anledning til at ændre anbefalingen.
1.0	25. januar 2023	Godkendt af Medicinrådet.



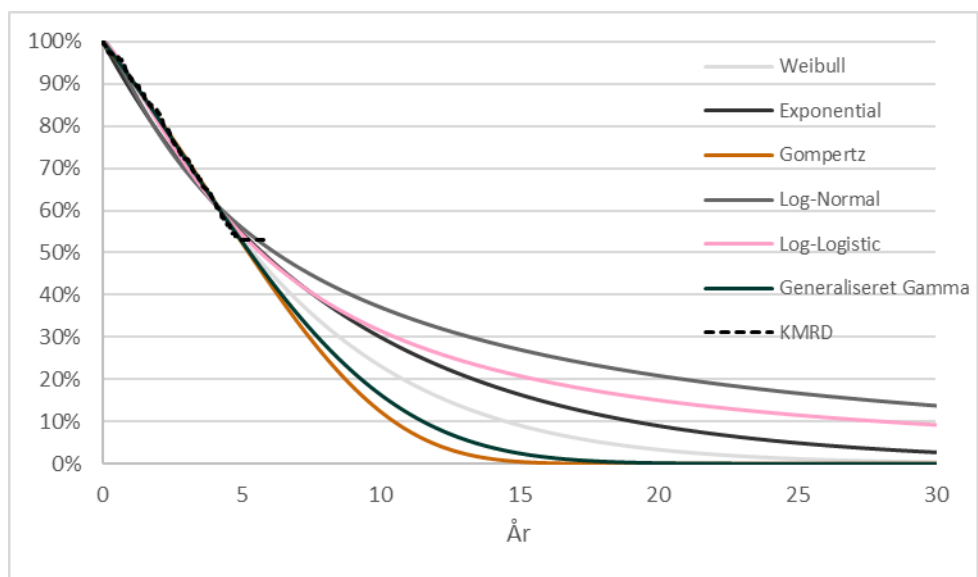
9. Bilag

Bilag A. Doseringer og relative dosisintensiteter

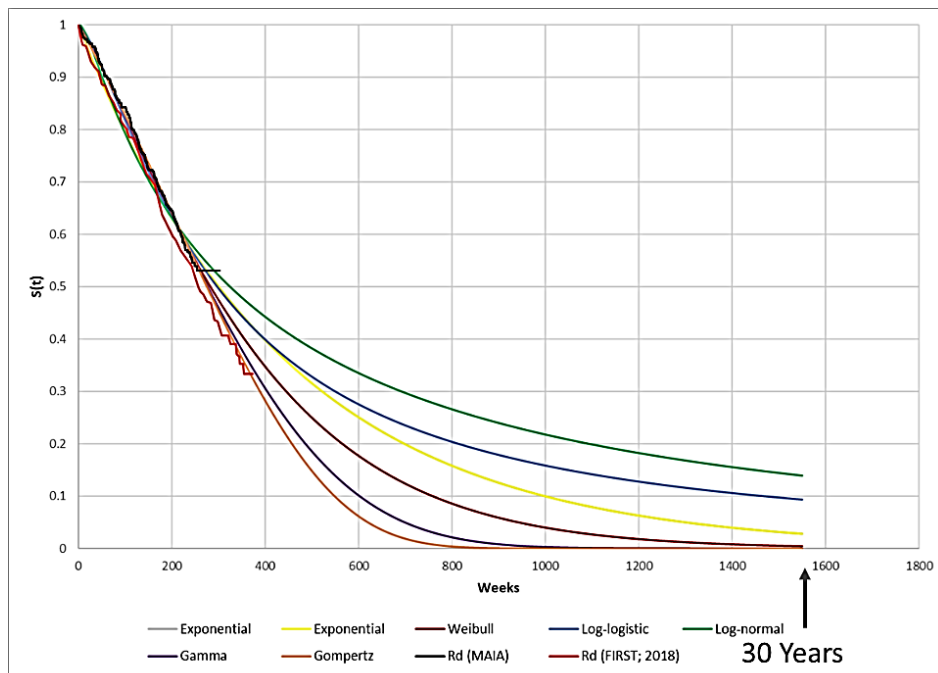
Behandling		Dosis/ admin.	Admin./ cyklus	Cyklus- længde (dage)	Relativ dosis- intensitet	Kilde
DaraLenDex						
Daratumumab	Cyklus 1-2	1.800 mg	4	28	90,74 %	MAIA
	Cyklus 3-6	1.800 mg	2	28	99,40 %	
	Cyklus 7+	1.800 mg	1	28	99,67 %	
Lenalidomid	Alle cykler	25 mg	21	28	71,51 %	
Dexamethason	Alle cykler	40 mg	4	28	76,83 %	
LenDex						
Lenalidomid	Alle cykler	25 mg	21	28	82,46 %	MAIA
Dexamethason	Alle cykler	40 mg	4	28	81,31 %	
DaraBorMelPred						
Daratumumab	Cyklus 1	1.800 mg	6	42	90,45 %	ALCYONE
	Cyklus 2-9	1.800 mg	2	42	97,49 %	
	Cyklus 10+	1.800 mg	1	28	99,59 %	
Bortezomib	Cyklus 1	1,3 mg/m ²	8	42	91,52 %	
	Cyklus 2-9	1,3 mg/m ²	4	42	87,83 %	
Melphalan	Cyklus 1-9	9 mg/m ²	4	42	92,96 %	
Prednison	Cyklus 1-9	60 mg/m ²	4	42	97,40 %	
BorMelPred						
Bortezomib	Cyklus 1	1,3 mg/m ²	4	35	93,50 %	ALCYONE
	Cyklus 2-9	1,3 mg/m ²	4	35	86,35 %	
Melphalan	Cyklus 1-9	9 mg/m ²	4	35	92,88 %	
Prednison	Cyklus 1-9	100 mg	4	35	97,05 %	
BorLenDex						
Bortezomib	Cyklus 1-8	1,3 mg/m ²	4	21	88,31 %	SWOG
Lenalidomid	Cyklus 1-8	25 mg	4	21	82,46 %	
Lenalidomid	Cyklus 9+	25 mg	14	21	82,46 %	
Dexamethason	Cyklus 1-8	20 mg	8	21	81,31 %	
Dexamethason	Cyklus 9+	40 mg	4	28	81,31 %	



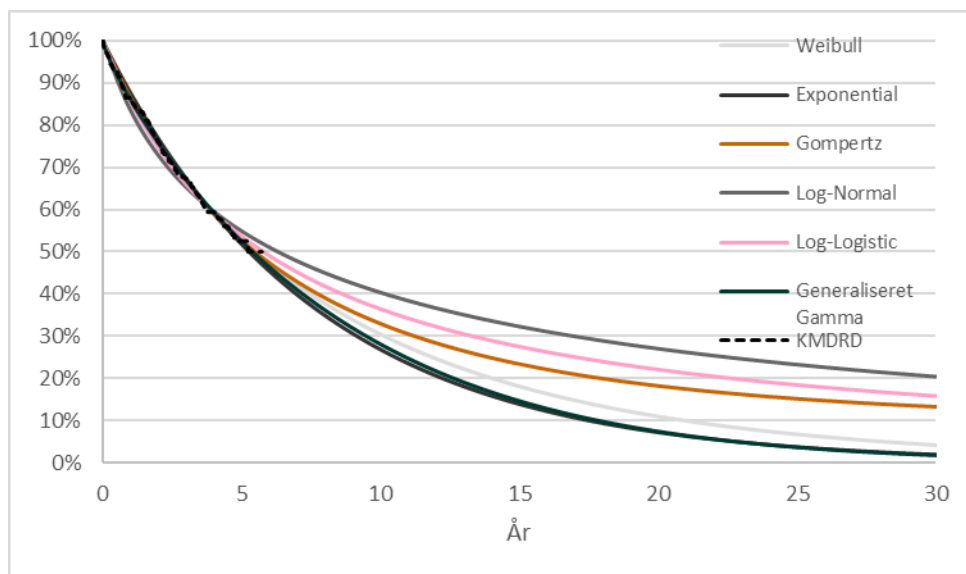
Bilag B-1. Ekstrapolering af OS for DaraLenDex



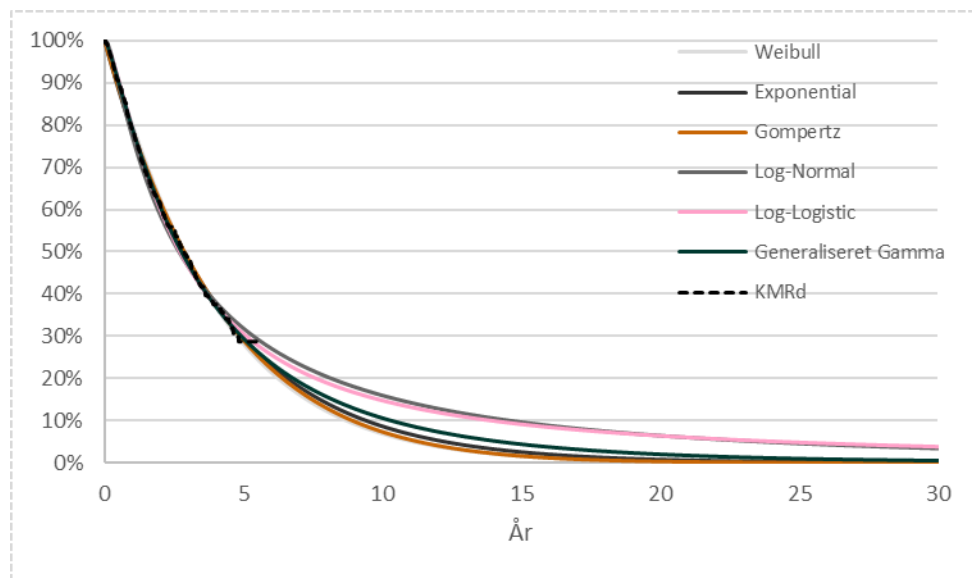
Bilag B-2. Ekstrapolering af OS for LenDex



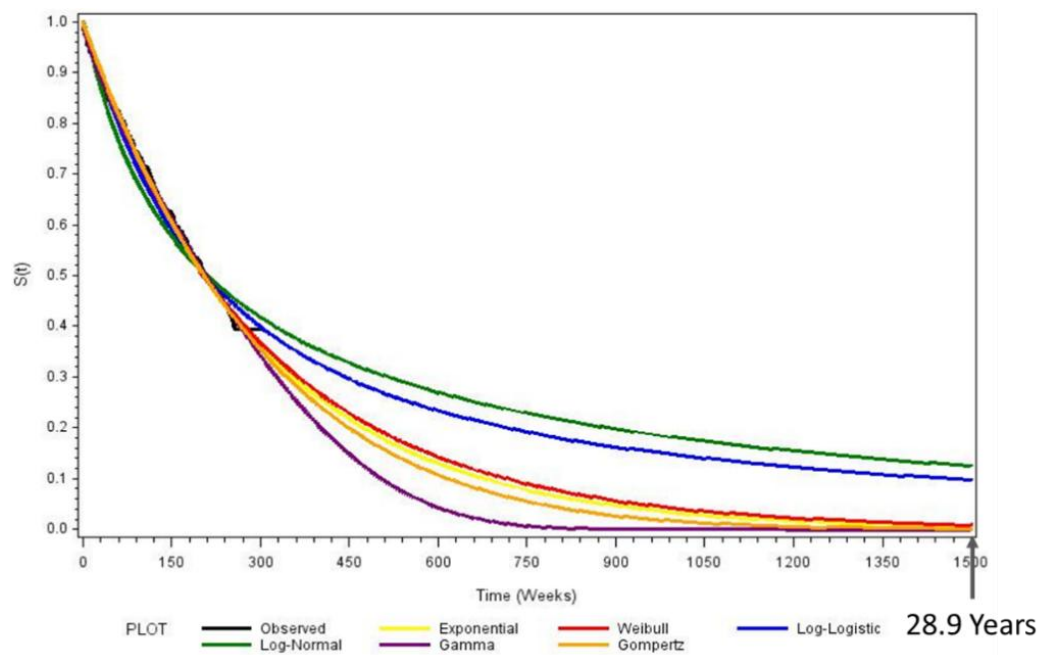
Bilag B-3. Ekstrapolering og langtidsdata for LenDex: Median OS Gompertz-ekstrapolering: 63,2 måneder fra MAIA-studiet, mens FIRST-studiet rapporterede en median OS på 59,1 måneder.



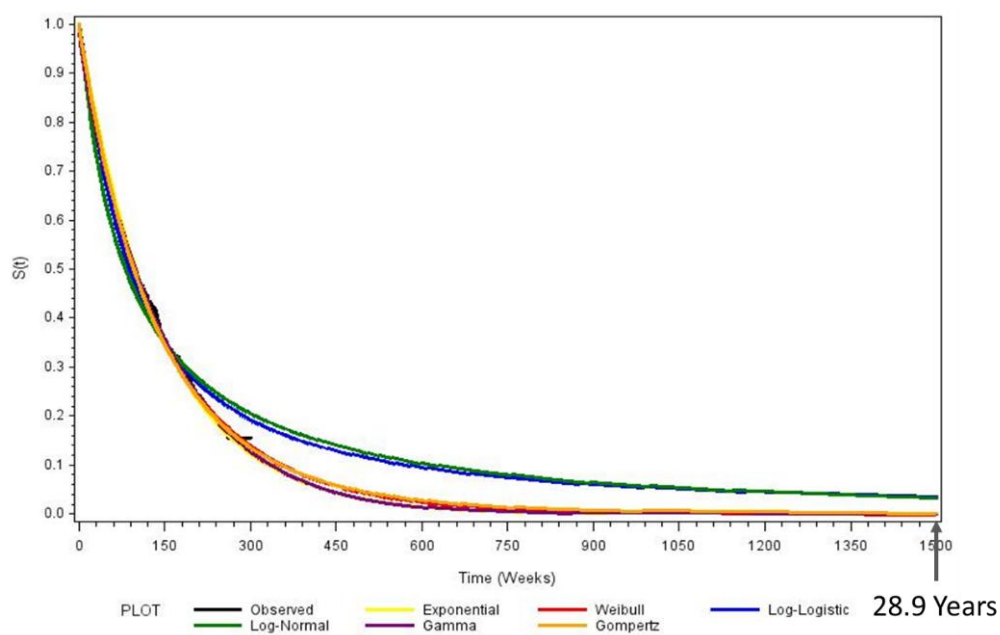
Bilag B-4. Ekstrapolering for progressionsfri overlevelse for DaraLenDex



Bilag B-5. Ekstrapolering for progressionsfri overlevelse for LenDex



Bilag B-6. Ekstrapolering af behandlingsvarigheden for DaraLenDex



Bilag B-7. Ekstrapolering af behandlingsvarigheden for LenDex

Bilag C-1. Fordeling af 2. linjebehandling

1. linjebehandling				
2. linjebehandling	DaraLenDex	LenDex	DaraBorMelPred	BorLenDex
DaraLenDex	0 %	0 %	0 %	40 %
DaraBorDex	0 %	80 %	0 %	0 %
CarDex	20 %	0 %	0 %	40 %
CarLenDex	10 %	0 %	70 %	0 %
EloLenDex	0 %	0 %	15 %	0 %
PomDex	0 %	0 %	0 %	20 %
PomBorDex	60 %	20 %	0 %	0 %
LenDex	0 %	0 %	15 %	0 %
BorLenDex	10 %	0 %	0 %	0 %

Reference: Intern dansk klinisk ekspert fra Janssen.

**Bilag C-2. Fordeling af 3. linjebehandling**

1. linjebehandling				
3. linjebehandling	DaraLenDex	LenDex	DaraBorMelPred	BorLenDex
DaraLenDex	0 %	0 %	0 %	20 %
DaraBorDex	0 %	0 %	0 %	20 %
CarDex	60 %	10 %	30 %	20 %
CarLenDex	0 %	0 %	0 %	10 %
CVD	0 %	10 %	0 %	0 %
PanBorDex	0 %	0 %	0 %	0 %
PomDex	0 %	80 %	40 %	30 %
PomBorDex	40 %	0 %	30 %	0 %

Reference: Intern dansk klinisk ekspert fra Janssen.



Bilag C-3. Efterfølgende behandling i MAIA (supplementary appendix)

Table S4: Most common first line of subsequent therapy

	D-Rd group	Rd group
Patients receiving subsequent therapy	114/364 (31%)	186/365 (51%)
Regimen containing proteasome inhibitor without immunomodulatory drug as first subsequent therapy	60/114 (53%)	100/186 (54%)
Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone	17/114 (15%)	29/186 (16%)
Bortezomib/dexamethasone	18/114 (16%)	28/186 (15%)
Bortezomib/melphalan/prednisone	13/114 (11%)	28/186 (15%)
Carfilzomib/dexamethasone	3/114 (3%)	3/186 (2%)
Carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone	0	5/186 (3%)
Regimen containing immunomodulatory drug without proteasome inhibitor as first subsequent therapy	17/114 (15%)	24/186 (13%)
Lenalidomide/dexamethasone	10/114 (9%)	15/186 (8%)
Pomalidomide/dexamethasone	2/114 (2%)	6/186 (3%)
Regimen containing proteasome inhibitor and immunomodulatory as first subsequent therapy	19/114 (17%)	15/186 (8%)
Bortezomib/pomalidomide/dexamethasone	7/114 (6%)	3/186 (2%)
Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone	6/114 (5%)	3/186 (2%)
Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone/thalidomide	0	3/186 (2%)
Regimen containing daratumumab as first subsequent therapy*	11/114 (10%)	39/186 (21%)
Daratumumab/bortezomib/dexamethasone	3/114 (3%)	23/186 (12%)
Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone [†]	3/114 (3%)	4/186 (2%)
Daratumumab monotherapy	1/114 (1%)	3/186 (2%)
Daratumumab/carfilzomib/dexamethasone	0	3/186 (2%)
Daratumumab/pomalidomide/dexamethasone	0	3/186 (2%)
Other regimens as first subsequent therapy	7/114 (6%)	8/186 (4%)
Autologous stem cell transplantation	2/114 (2%)	5/186 (3%)

First line of subsequent therapy received by ≥3 patients is shown. Proteasome inhibitors include bortezomib, carfilzomib, and ixazomib. Immunomodulatory drugs include thalidomide, lenalidomide, and pomalidomide. D-Rd=daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone. Rd=lenalidomide and dexamethasone. *Complete list of regimens containing daratumumab as first subsequent therapy: in the D-Rd group, 3 (3%) patients received daratumumab plus bortezomib and dexamethasone, 3 (3%) received D-Rd, 2 (2%) received daratumumab plus cyclophosphamide and dexamethasone, 1 (1%) received daratumumab monotherapy, 1 (1%) received daratumumab plus bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone, and 1 (1%) received daratumumab plus carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone; in the Rd group, 23 (12%) patients received daratumumab plus bortezomib and dexamethasone, 4 (2%) received D-Rd, 3 (2%) received daratumumab monotherapy, 3 (2%) received daratumumab plus carfilzomib and dexamethasone, 3 (2%) received daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone, 1 (1%) received daratumumab plus bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone, 1 (1%) received daratumumab plus bortezomib and methylprednisolone, and 1 (1%) received daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone.

[†]Of the 3 (3%) patients in the D-Rd group who received D-Rd as first line of subsequent therapy, 1 patient had progressive disease but continued D-Rd treatment for approximately 5 months without further improvement in response, and 2 patients stopped study treatment and continued D-Rd treatment at a nonstudy site.



Bilag C-4. Efterfølgende behandling i ALCYONE (supplementary appendix)

Table S3. Most Common First Line of Subsequent Therapy in the Intention-to-Treat Population^a

	D-VMP Group (N = 350)	VMP Group (N = 356)
Patients receiving subsequent therapy, n (%)	115 (32.9)	202 (56.7)
Most common first line of subsequent therapy, n (%)		
IMiD-containing regimen without PI		
Lenalidomide/dexamethasone	38 (33.0)	71 (35.1)
Thalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone	6 (5.2)	16 (7.9)
Thalidomide/dexamethasone	3 (2.6)	4 (2.0)
Lenalidomide/dexamethasone/elotuzumab	1 (0.9)	6 (3.0)
Lenalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone	1 (0.9)	3 (1.5)
PI and IMiD-containing regimen		
Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone	14 (12.2)	13 (6.4)
Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone	9 (7.8)	8 (4.0)
PI-containing regimen without IMiD		
Bortezomib/dexamethasone	5 (4.3)	2 (1.0)
Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone	3 (2.6)	9 (4.5)
Bortezomib/dexamethasone/selinexor	3 (2.6)	2 (1.0)
Bortezomib/melphalan/prednisone	2 (1.7)	4 (2.0)
Carfilzomib/dexamethasone	1 (0.9)	6 (3.0)
Carfilzomib/dexamethasone/isatuximab	0	3 (1.5)
Daratumumab-containing regimens		
Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone	1 (0.9)	12 (5.9)
Daratumumab/bortezomib/dexamethasone	0	5 (2.5)
Other regimens		
Autologous stem cell transplantation	5 (4.3)	1 (0.5)
Cyclophosphamide/dexamethasone	3 (2.6)	6 (3.0)
Bendamustine/dexamethasone	3 (2.6)	3 (1.5)

IMiD, immunomodulatory drug; PI, proteasome inhibitor.

^aThe intention-to-treat population was defined as all patients who underwent randomisation. The first line of subsequent therapy received by ≥ 3 patients in either group is listed.



Bilag D-1. Most common (≥5% in either group) Grade 3 or 4 TEAEs by MedDRA system organ class and preferred term (MAIA; 56.2 months follow-up)

	Proportion of patients, n (%)	
	Rd (n=365)	Dara+Rd (n=364)
Patients with Grade 3 or 4 TEAEs	322 (88,2%)	348 (95,6%)
Blood and lymphatic system disorders	199 (54,5%)	246 (67,6%)
Neutropenia	135 (37,0%)	197 (54,1%)
Anaemia	79 (21,6%)	61 (16,8%)
Lymphopenia	41 (11,2%)	60 (16,5%)
Leukopenia	23 (6,3%)	42 (11,5%)
Thrombocytopenia	34 (9,3%)	32 (8,8%)
Infections and infestations	106 (29,0%)	151 (41,5%)
Pneumonia	39 (10,7%)	70 (19,2%)
Metabolism and nutrition disorders	80 (21,9%)	93 (25,5%)
Hypokalaemia	36 (9,9%)	46 (12,6%)
Hyperglycaemia	14 (3,8%)	28 (7,7%)
Gastrointestinal disorders	60 (16,4%)	83 (22,8%)
Diarrhoea	22 (6,0%)	32 (8,8%)
General disorders and administration site conditions	65 (17,8%)	70 (19,2%)
Fatigue	17 (4,7%)	32 (8,8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	37 (10,1%)	59 (16,2%)
Pulmonary embolism	19 (5,2%)	26 (7,1%)
Vascular disorders	36 (9,9%)	54 (14,8%)
Hypertension	16 (4,4%)	31 (8,5%)
Eye disorders	44 (12,1%)	47 (12,9%)
Cataract	39 (10,7%)	40 (11,0%)



Bilag D-2. Most common ($\geq 5\%$) Grade 3 or 4 TEAEs by MedDRA system organ class and preferred term (ALCYONE; 40.1 months follow-up)

	Proportion of patients, n (%)	
	VMP (n=354)	Dara+VMP (n=346)
Patients with Grade 3 or 4 TEAEs	274 (77,4%)	277 (80,1%)
Blood and lymphatic system disorders	219 (61,9%)	211 (61,0%)
Neutropenia	138 (39,0%)	139 (40,2%)
Thrombocytopenia	134 (37,9%)	120 (34,7%)
Anaemia	70 (19,8%)	60 (17,3%)
Leukopenia	30 (8,5%)	28 (8,1%)
Lymphopenia	22 (6,2%)	27 (7,8%)
Infections and infestations	53 (15,0%)	92 (26,6%)
Pneumonia	15 (4,2%)	45 (13,0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	13 (3,7%)	30 (8,7%)
Hypertension	6 (1,7%)	19 (5,5%)



Bilag D-3. Grade 3 or 4 TEAEs reported in at least 5% of subjects in any treatment arm - initial treatment - SWOG S0777 (safety population)

System Organ Class Preferred Term ^a	RVd (3-week cycles × 8 = 24 weeks) (N = 62) n (%)	Rd (4-week cycles × 6 = 24 weeks) (N = 256) n (%)
Subjects With ≥ 1 Grade 3 or 4 TEAE ^d	200 (76,3)	176 (68,8)
Blood and Lymphatic System Disorders	104 (39,7)	106 (41,4)
Neutropenia	26 (9,9)	42 (16,4)
Thrombocytopenia	45 (17,2)	24 (9,4)
Anaemia	32 (12,2)	41 (16,0)
Lymphopenia	49 (18,7)	39 (15,2)
Leukopenia	23 (8,8)	29 (11,3)
Infections and Infestations	36 (13,7)	24 (9,4)
Infections	1 (0,4)	0
Lung infection	19 (7,3)	14 (5,5)
Nervous system Disorders	89 (34,0)	24 (9,4)
Syncope	23 (8,8)	7 (2,7)
Peripheral sensory neuropathy	54 (20,6)	4 (1,6)
Peripheral motor neuropathy	17 (6,5)	3 (1,2)
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders	26 (9,9)	9 (3,5)
Dyspnoea	16 (6,1)	3 (1,2)
Vascular Disorders	41 (15,6)	18 (7,0)
Hypotension	20 (7,6)	0
Embolism	18 (6,9)	16 (6,3)
Gastrointestinal Disorders	46 (17,6)	18 (7,0)
Diarrheal	24 (9,2)	4 (1,6)
General Disorders and Administration Site Conditions	49 (18,7)	29 (11,3)
Fatigue	38 (14,5)	26 (10,2)
Investigations	29 (11,1)	22 (8,6)
Alanine aminotransferase increased	13 (5,0)	4 (1,6)
Renal and Urinary Disorders	8 (3,1)	17 (6,6)
Renal Failure Acute	7 (2,7)	14 (5,5)



System Organ Class Preferred Term ^a	RVd (3-week cycles × 8 = 24 weeks) (N = 62) n (%)	Rd (4-week cycles × 6 = 24 weeks) (N = 256) n (%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	45 (17,2)	30 (11,7)
Muscular weakness	22 (8,4)	11 (4,3)
Metabolism and Nutrition Disorders	85 (32,4)	70 (27,3)
Hyperglycaemia	19 (7,3)	24 (9,4)
Hypokalaemia	30 (11,5)	12 (4,7)
Hypocalcaemia	17 (6,5)	21 (8,2)
Dehydration	22 (8,4)	6 (2,3)

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk