

Baggrund for
Medicinrådets anbefaling
vedrørende isatuximab i
kombination med
pomalidomid og
dexamethason til
behandling af patienter
med knoglemarvskræft,
der tidligere har modtaget
mindst to behandlinger



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om baggrunden for Medicinrådets anbefaling

Baggrund for Medicinrådets anbefaling er en sammenfatning af lægemidlets værdi for patienterne, omkostninger for samfundet og en gengivelse af de vurderinger, der er grundlag for Medicinrådets anbefaling.

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om omkostningerne vedrørende brug af lægemidlet er rimelige, når man sammenligner dem med lægemidlets værdi for patienterne. I nogle tilfælde spiller sygdommens alvorlighed en særlig rolle i vurderingen.

Anbefalingen er et klinisk og økonomisk baseret råd til regionerne til brug for deres beslutning om at anvende et givet lægemiddel.

Læs eventuelt mere i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	18. november 2020
-------------------------	-------------------

Dokumentnummer	97214
-----------------------	-------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Anbefaling vedrørende isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason til behandling af patienter med knoglemarvskræft, der tidligere har modtaget mindst to behandlinger	3
2.	Medicinrådets konklusion vedrørende lægemidlets værdi	3
3.	Resultater af sundhedsøkonomiske analyser	4
4.	Alvorlighed	4
5.	Anbefalingen betyder	4
6.	Sagsbehandlingstid	4
7.	Kontaktinformation til Medicinrådet	4
8.	Versionslog	5
9.	Bilag	6

© Medicinrådet, 2020
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 18. november 2020



1. Anbefaling vedrørende isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason til behandling af patienter med knoglemarvskræft, der tidligere har modtaget mindst to behandlinger

Medicinerådet anbefaler ikke isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason til behandling af patienter med knoglemarvskræft, der tidligere har gennemgået mindst to behandlingsforløb for sygdommen.

Medicinerådet anbefaler ikke isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason, fordi:

- data ikke er gode nok til, at Medicinerådet kan udtale sig sikkert om lægemidlet.
- behandlingen er dyrere end den behandling, patienterne bliver tilbudt i dag. Når den højere pris sammenholdes med den usikre effekt, er udgifterne forbundet med behandlingen derfor for høje.

2. Medicinerådets konklusion vedrørende lægemidlets værdi

Medicinerådet finder, at den samlede værdi af isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason sammenlignet med nuværende standardbehandling til patienter med knoglemarvskræft, der tidligere har modtaget mindst to behandlinger, **ikke kan kategoriseres** i henhold til Medicinerådets metoder.

Rådet vurderer dog, at behandlingen samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end komparatorerne (carfilzomib + dexamethason, pomalidomid + bortezomib + dexamethason og pomalidomid + dexamethason).

Der er ikke evidens for hele patientpopulationen, kun for patienter, som vurderes at kunne behandles med et CD38-antistof (isatuximab og daratumumab). I dansk praksis vil dette kun omfatte ca. 10-20 patienter årligt.

Læs mere i Medicinerådets vurdering af lægemidlets værdi og den bagvedliggende protokol (se bilag).



3. Resultater af sundhedsøkonomiske analyser

I Medicinrådets hovedanalyse bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 1,3 mio. kr. sammenlignet med standardbehandlingen. Budgetkonsekvenserne bliver ca. 20 mio. kr. i det 5. år efter ibrugtagning. Lægemiddelvirksomheden har dog givet en fortløbig rabat, og derfor er de reelle inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser lavere.

Læs mere i den sundhedsøkonomiske afrapportering (se bilag).

4. Alvorlighed

Sygdommens alvorlighed er altid medtaget i Medicinrådets vurdering af et lægemiddels værdi. Det sker i forbindelse med valg af effektmål og den vægt effektestimaterne tillægges, hvilket vil være forskelligt alt efter typen af effektmål. Derudover har Medicinrådet formuleret et alvorlighedsprincip, som Medicinrådet kan inddrage i helt særlige situationer. Dette har ikke været nødvendigt i denne sag.

5. Anbefalingen betyder

Anbefalingen betyder, at Medicinrådet råder regionerne til ikke at bruge Isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason til behandling af patienter med knoglemarvskræft, der tidligere har modtaget mindst to behandlinger.

6. Sagsbehandlingstid

Medicinrådet har brugt 13 uger og 2 dage på arbejdet med isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason til behandling af patienter med knoglemarvskræft, der tidligere har modtaget mindst to behandlinger.

7. Kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets sekretariat
Dampfærgevej 27-29, 3. th.
2100 København Ø
+ 45 70 10 36 00
medicinraad@medicinraadet.dk



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	18. november 2020	Godkendt af Medicinrådet



9. Bilag

1. Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering vedr. isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason til behandling af patienter med knoglemarvskræft, der tidligere har modtaget mindst to behandlinger – version 1.0
2. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason
3. Høringssvar fra ansøger, inkl. efterfølgende dialog
4. Medicinrådets vurdering af isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason til behandling af patienter med knoglemarvskræft, der tidligere har modtaget mindst to behandlinger – version 1.0
5. Ansøgers endelige ansøgning
6. Ansøgers tekniske dokument til den sundhedsøkonomiske ansøgning
7. Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk værdi for isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason til behandling af patienter med knoglemarvskræft, der tidligere har modtaget mindst to behandlinger – version 1.0

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk

Sundhedsøkonomisk afrapportering

Isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason

Knoglemarvskræft, 3. linjebehandling



Indholdsfortegnelse

Opsummering	4
Liste over forkortelser	6
1. Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse	7
1.1 Patientpopulation	7
1.1.1 Komparator	7
1.2 Problemstilling	8
2. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse	9
2.1 Antagelser og forudsætninger for model	9
2.1.1 Modelbeskrivelse	10
2.1.2 Analyseperspektiv	12
2.2 Omkostninger	12
2.2.1 Lægemedelomkostninger	12
2.2.2 Hospitalsomkostninger	13
2.2.3 Bivirkningsomkostninger	15
2.2.4 Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer	16
2.2.5 Patientomkostninger	17
2.3 Følsomhedsanalyser	18
2.4 Opsummering af basisantagelser	19
3. Resultater	20
3.1 Resultatet af sekretariatets hovedanalyse	20
3.1.1 Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser	20
4. Budgetkonsekvenser	22
4.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel	22
4.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse	23
5. Diskussion	24
5.1 Usikkerheder	24
6. Referencer	25
7. Bilag	26
7.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse	26
7.2 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse	26



Dokumentets formål

Dette dokument indeholder en beskrivelse af den sundhedsøkonomiske analyse, som ligger til grund for ansøgningen for isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason til patienter med knoglemarvskræft, der har modtaget midst to tidligere behandlinger, samt en gennemgang af ansøgers modelantagelser til den sundhedsøkonomiske model. Sekretariatet vil kommentere på ansøgers modelantagelser under afsnittene "*Sekretariatets vurdering*". Her vil sekretariatets vurdering fremgå sammen med eventuelle ændrede modelantagelser og begrundelser herfor. Afsnit 2.4 indeholder en tabel, der opsummerer både ansøgers og sekretariatets modelantagelser med det formål tydeligt at vise, hvordan sekretariatets sundhedsøkonomiske analyse afviger fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse. Resultatafsnittet baserer sig på sekretariatets modelantagelser og sundhedsøkonomiske analyse.

© Medicinrådet, 2020
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 18. november 2020



Opsummering

Baggrund

Isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason er indiceret til patienter med relaps og refraktær knoglemarvskræft, som har modtaget mindst to tidligere behandlinger inklusive lenalidomid og en proteasomhæmmer, og som udviste sygdomsprogression under den sidste behandling. Omkring 200 patienter vurderes årligt at få 3. linjebehandling. Sekretariatets vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Sanofi A/S.

Analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient ved behandling med Isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason over en tidshorisont på 8 år. IsaPomDex sammenlignes med PomDex til 3. linjebehandling af patienter med knoglemarvskræft

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

I det scenarie, sekretariatet mener er mest sandsynligt, er de inkrementelle omkostninger for IsaPomDex ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med PomDex. Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 1,3 mio. DKK pr. patient.

Sekretariatet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af IsaPomDex som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 20 mio. DKK i år 5.

Konklusion

De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostninger.



Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	18.11.2020
Ikrafttrædelsesdato	18.11.2020
Dokumentnummer	97400
Versionsnummer	1.0
Arbejdsgruppe	Pernille Winther Johansen, Christian Graves Beck



Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
Bor	Bortezomib
Car	Carfilzomib
Dex	Dexamethason
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
Isa	Isatuximab
PFS	Progressionsfri overlevelse
PFS On TRT	Progressionsfri overlevelse under behandling
Pom	Pomalidomid
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris



1. Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse

Sanofi A/S (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af isatuximab og har den 9. juli 2020 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason som standardbehandling på danske hospitaler til patienter med relaps og refraktær knoglemarvskræft, som har modtaget mindst to tidligere behandlinger. Som et led i denne ansøgning vurderer Medicinrådets sekretariat, på vegne af Medicinrådet, den sundhedsøkonomiske analyse, ansøger har indsendt. Denne rapport er sekretariatets vurdering af den fremsendte sundhedsøkonomiske analyse (herefter omtalt som analysen).

1.1 Patientpopulation

Knoglemarvskræft er en uhelbredelig, livstruende og livsforkortende, men behandlingsfølsom hæmatologisk kræftsygdom. Sygdommen skyldes, at én type af hvide blodlegemer i knoglemarven ændrer karakter og herved bliver ondartede (maligne plasmaceller). Patienten kan på grund af nedsat funktion af knoglemarven opleve symptomer på svækket immunforsvar som infektioner og på 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 ikkefunktionelt antistof (M-komponenten) eller dele heraf (lette kæder) i blod og urin. M-komponenten og de lette kæder dannes af de maligne plasmaceller. Hos nogle patienter vil M-komponenten og/eller de lette kæder give anledning til nyreskader eller egentligt nyresvigt [1].

Knoglemarvskræft er den næsthøypigste 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]. Omkring 200 patienter vurderes årligt at få 3. linjebehandling.

1.1.1 Komparator

Medicinrådet har defineret CarDex, PomBorDex og PomDex som komparator for patienter der er refraktære for daratumumab, mens PomDex er komparator ved patienter der ikke er refraktære for daratumumab, se Tabel 1.



Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer.

Population	Komparator
Voksne patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget mindst to tidligere behandlinger inklusive lenalidomid og en proteasomhæmmer, som har haft progression på den seneste behandlingslinje, og som er refraktære for daratumumab.	CarDex PomBorDex PomDex
Voksne patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget mindst to tidligere behandlinger inklusive lenalidomid og en proteasomhæmmer, og som har haft progression på den seneste behandlingslinje, og som ikke er refraktære for daratumumab.	PomDex

1.2 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af IsaPomDex som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation.

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af IsaPomDex på baggrund af følgende kliniske spørgsmål:

Klinisk spørgsmål 1:

Hvilken værdi har isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason sammenlignet med eksisterende standardbehandling til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst to behandlinger, og som er refraktære for daratumumab?

Klinisk spørgsmål 2:

Hvilken værdi har isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason sammenlignet med eksisterende standardbehandling til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst to behandlinger?

Ansøger har ikke haft mulighed for at indsende data til direkte besvarelse af klinisk spørgsmål 1, da der kun findes data for patienter, der ikke er refraktære overfor daratumumab. Derfor er besvarelsen af de to kliniske spørgsmål baseret på samme data for IsaPomDex. Fagudvalget har vurderet, at data kun kan benyttes betydningsfuldt i sammenligningen der gælder patienter, der ikke er refraktære overfor daratumumab, svarende til 10-20 patienter årligt i Danmark.



2. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøger har indsendt to sundhedsøkonomiske analyser; En analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient og budgetkonsekvenser for IsaPomDex sammenlignet med CarDex, PomBorDex og PomDex for patienter, som er refraktære for daratumumab, og en anden analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient og budgetkonsekvenserne for IsaPomDex sammenlignet med PomDex for patienter, som ikke er refraktære overfor daratumumab.

I det nedenstående vil den sundhedsøkonomiske model, som ligger til grund for estimeringen af de inkrementelle omkostninger pr. patient, blive præsenteret.

2.1 Antagelser og forudsætninger for model

Den sundhedsøkonomiske model har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved 3. linjebehandling af patienter med knoglemarvskræft, såfremt IsaPomDex anbefales som standardbehandling.

For patientpopulationen, der ikke er refraktær overfor daratumumab, baseres analysen på fase III-studiet ICARIA-MM, der sammenligner IsaPomDex med PomDex ved 3. linjebehandling af knoglemarvskræft [4].

For patienterne, der er refraktære over for daratumumab, har ansøger valgt at lave en narrativ sammenligning med komparatorerne CarDex og PomBorDex, baseret på data fra studierne ENDEAVOR og OPTIMISMM [5,6]. I begge disse studier bliver behandlingen givet i tidligere behandlingslinjer, end hvad der er relevant i forhold til det kliniske spørgsmål. Som datagrundlag for IsaPomDex i disse sammenligninger har ansøger anvendt ICARIA-MM-studiet. Derved er begge analyser baseret på samme data for behandling med IsaPomDex.

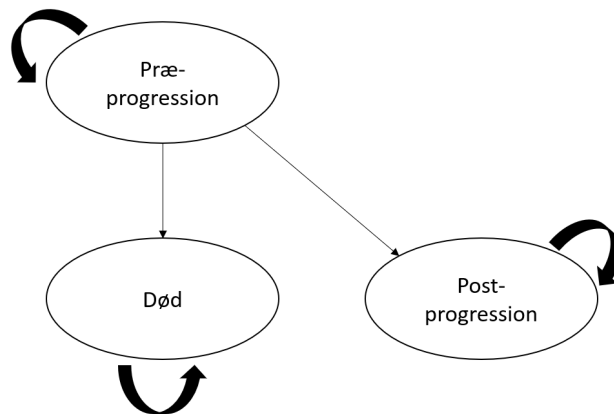
På baggrund af den indsendte analyse og det datagrundlag, denne er baseret på, har sekretariatet vurderet, at det ikke er muligt at foretage meningsfulde analyser af IsaPomDex sammenlignet med henholdsvis CarDex og PomBorDex, da der ikke findes studier med hverken direkte sammenligning eller en fælles komparator. Desuden vurderes data for overlevelse og PFS i ICARIA-MM-studiet at være umodne, og studiepopulationerne er forskellige. På baggrund af dette præsenteres kun analysen, der sammenligner IsaPomDex med Pomdex for patienter, der ikke er refraktære overfor daratumumab. Dette svarer til den patientpopulation, som fagudvalgets konklusion omhandler.



2.1.1 Modelbeskrivelse

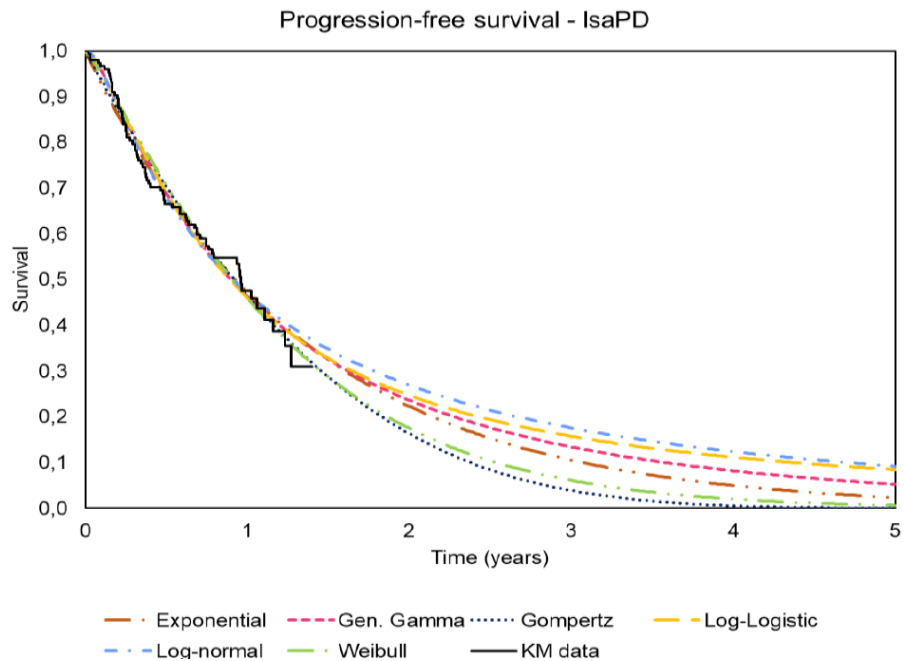
Ansøger har indsendt en model, der er baseret på en forsimplet partitioned survival modelstruktur. Modellen har en cykluslængde på én uge. Ansøger argumenterer for, at dette valg er passende i forhold til doseringshyppigheden af lægemidlerne i analysen. Patienterne starter i helbredsstadiet præ-progression, hvor de modtager behandling med enten IsaPomDex eller PomDex. Patienterne vil forblive i præ-progressionsstadiet, såfremt de er stabile eller responderer på behandlingen. Over tid vil patienterne bevæge sig direkte til stadiet død eller til det absorberende stadie post-progression. Overlevelse modelleres ikke eksplicit i modellen. Figur 1 viser modellens struktur.

Patienter, der befinder sig i præ-progressionsstadiet, vil modtage rutinemæssig pleje uanset om de modtager behandling med intervention eller komparator. Patienter, der befinder sig i post-progressionsstadiet, kan modtage efterfølgende behandlingsregimer. Denne omkostning har ansøger inkluderet i form af en engangsomkostning, der forventes når patienten overgår til post-progressionsstadiet.



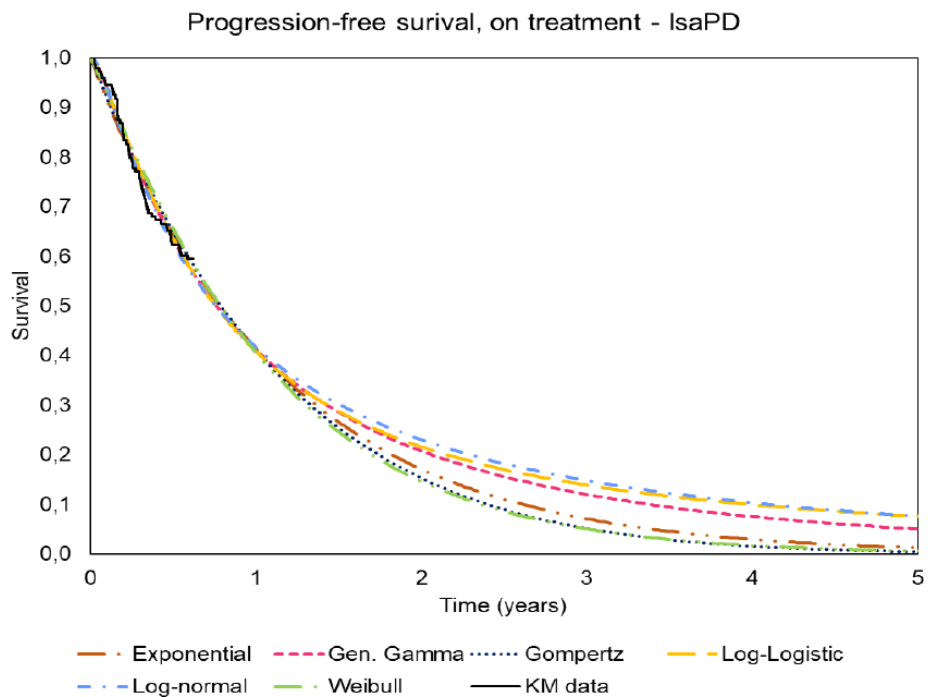
Figur 1: Beskrivelse af modelstrukturen i omkostningsanalysen

Da opfølgningen i ICARIA-MM studiet er kortere end modellens tidshorisont, har ansøger ekstrapoleret data for at kunne inkludere alle omkostningerne i de respektive helbredsstadier. Ansøger har anvendt en eksponentiel funktion til at ekstrapolere data for PFS for både IsaPomDex og PomDex, se Figur 2.



Figur 2: Ekstrapolerede funktioner for PFS

Behandling med IsaPomDex og PomDex gives indtil progression eller uacceptabel toksicitet. Ansøger estimerer behandlingslængderne ved at anvende PFS On TRT (PFS under behandling), svarende til PFS, men med de patienter der stopper behandling ekskluderet, fra ICARIA-MM. Opfølgningen i ICARIA-MM-studiet er kortere end tidshorisonten i modellen og derfor vælger ansøger ligeledes at ekstrapolere behandlingsvarigheden. Ansøger har valgt en eksponentiel funktion til at ekstrapolere PFS On TRT, se Figur 3.



Figur 3: Ekstrapolerede funktioner for behandlingsvarighed



Sekretariatets vurdering af modelbeskrivelse

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang vedr. modelantagelser.

2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøgers omkostningsanalyse har et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorizont på otte år, som ansøger argumenterer for, er tilstrækkelig, da 99,8 % af patienterne, der behandles med IsaPomDex vil være progredieret inden for denne periode. Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4 %.

Sekretariatets vurdering vedr. analyseperspektiv

Sekretariatet accepterer ansøgers valg vedr. analyseperspektiv.

2.2 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser vedr. omkostningerne i den sundhedsøkonomiske analyse af IsaPomDex sammenlignet med PomDex. De inkluderede omkostninger i ansøgers analyse er lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, bivirkningsomkostninger og patientomkostninger. Ansøgers estimering af lægemiddelomkostninger bygger på apotekernes indkøbspris (AIP), hvilket sekretariatet har udskiftet med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP).

2.2.1 Lægemiddelomkostninger

Til at estimere omkostninger til lægemidlerne, benytter ansøger doser fra Medicinrådets protokol. Lægemiddelpriserne er hentet fra medicinpriser.dk, hvor den pakning med den laveste samlede pris pr. enhed er valgt, se Tabel 2.

I modellens base case-analyse har ansøger inkluderet lægemiddelspild ved at afrunde til nærmeste hele pakning/hætteglas.

Da dosis for nogle af lægemidlerne doseres efter patientens vægt eller overfladeareal, har ansøger estimeret, at en gennemsnitspatient vejer 73,4 kg og har en overflade på 1,84 m². Estimatet er baseret på Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft.

Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP, (september 2020).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Isatuximab	100 mg	1 stk.	■	Amgros
Isatuximab	500 mg	1 stk.	■	Amgros



Pomalidomid	4 mg	14 stk.	████	Amgros
Pomalidomid	4 mg	21 stk.	████	Amgros
Dexamethason	4 mg	20 stk.	██	Amgros
Dexamethason	4 mg	100 stk.	██	Amgros
Dexamethason	40 mg	10 stk.	████	Amgros
Bortezomib	3,5 mg	1 htgl.	████	Amgros
Carfilzomib	10 mg	1 stk.	████	Amgros
Carfilzomib	30 mg	1 stk.	████	Amgros
Carfilzomib	60 mg	1 stk.	████	Amgros

Sekretariatets vurdering vedr. lægemiddelomkostninger

Sekretariatet accepterer ansøgers antagelser vedr. lægemiddelomkostninger.

2.2.2 Hospitalsomkostninger

Administrationsomkostninger

Omkostninger forbundet med administration af lægemidlerne estimeres på baggrund af antal administrationer, der er forbundet med hvert behandlingsregime, jf. Medicinrådets protokol, og de dertilhørende enhedsomkostninger.

Til at estimere enhedsomkostningerne for isatuximab anvendes interaktiv DRG 2020, se Tabel 3. Diagnosen knoglemarvskræft bliver tillagt procedurekoden BWAA62 *Medicering ved infusion*, hvilket giver koden MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år.

For behandling med PomDex baseres enhedsomkostningerne på Amgros' udvidede sammenligningsgrundlag til Medicinrådets behandlingsvejledning for knoglemarvskræft. Fra det udvidede sammenligningsgrundlag anvendes omkostninger forbundet med LenDex, der ligesom PomDex administreres peroralt, se Tabel 3.

Tabel 3: Omkostninger til lægemiddeladministration

	Enhedsomkostning per besøg [DKK]	Kode	Kilde
IsaPomDex	3.235	17MA98, MC17	DRG 2020
PomDex	1.955	-	Amgros' udvidede sammenligningsgrundlag for knoglemarvskræft



Monitoreringsomkostninger

I analysen har ansøger antaget, at monitoreringsomkostninger forbundet med lægemiddelbehandling er omfattet af DRG-taksterne for administration. For de patienter, der er stoppet i behandling, men som endnu ikke er progredierede, estimeres monitoreringsomkostninger på baggrund af forventet antal ambulante besøg og enhedsomkostninger for de test, der udføres i forbindelse med monitoreringsbesøgene, se Tabel 4.

Ansøger antager, at patienterne har ét ambulant besøg om måneden og at et besøg vil omfatte 20 minutters konsultation med en overlæge og blodprøver. Enhedsomkostningen for lægetid er baseret på gennemsnitlig timeomkostning for en overlæge, mens de særskilte test baseres på Rigshospitalets metodeliste.

Tabel 4: Enhedsomkostninger for monitorering

	Ugentligt besøg	Enhedsomkostning pr. uge [DKK]	Kilde
Lægesamtale	0,25	439	Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger (20 min. antages)
Blodprøve	0,25	31	B-hæmoglobin, Rigshospitalets metodeliste 2019
Parakliniske prøver	0,25	398	CREACLEA, ASAT, BILI, SOMAT; DIFFMAS (NEUTRO), HB + THROM, NA, K – Rigshospitalets metodeliste
Total ugentlig omkostning pr. ugentlig cyklus		217	

Sekretariatets vurdering vedr. hospitalsomkostninger

Ifølge fagudvalget vil et kontrolbesøg ikke nødvendigvis indeholde samtale med en overlæge, men ofte en afdelingslæge. På baggrund af dette ændres den gennemsnitlige time-løn, så den tilsvarende i sekretariatets hovedanalyse.

Ansøger vælger en mikrobaseret tilgang i estimeringen af monitoreringsomkostninger. Til de andre hospitalsomkostninger, der er inkluderet i ansøgers analyse, benyttes i stedet DRG-takster til at estimere omkostninger. Sekretariatet undersøger i en følsomhedsanalyse, hvilke konsekvenser det vil have på analysens resultatet, hvis monitoreringsomkostningerne ligeledes baseres på DRG-takster.

Til at estimere omkostninger forbundet med lægemiddeladministration anvender ansøger Amgros' udvidede sammenligningsgrundlag for knoglemarvskræft til at estimere omkostningerne for PomDex, mens der for IsaPomDex anvendes en DRG-takst. Sekretariatet undersøger i en følsomhedsanalyse, hvilken effekt det har på resultatet, hvis der anvendes DRG-takster til at estimere enhedsomkostningerne for begge behandlinger.



Sekretariatet ændrer den gennemsnitlige timeløn fra niveauet for en overlæge til niveauet for en afdelingslæge. Sekretariatet udfører en yderligere følsomhedsanalyse, der undersøger, hvilke konsekvenser det vil have på analysens resultat at anvende DRG-takster til at estimere monitorerings- og administrationsomkostninger.

2.2.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til håndtering af bivirkninger af grad 3-4. Bivirkningsraterne stammer fra ICARIA-MM-studiet og er vist i Tabel 5. Ansøger har beregnet omkostningen ved bivirkningerne ved at multiplicere hændelsesraten med enhedsomkostningen. Ansøgers argumenter er, at de fleste bivirkninger vil være indlæggelseskrævende, da der er tale om bivirkninger af grad 3-4. Ansøger har valgt at basere nogle af beregningerne på gennemsnittet mellem taksterne for ambulans behandling og behandling under indlæggelse.

Tabel 5: Rapporterede bivirkningsfrekvenser ved behandling med IsaPomDex og PomDex

	IsaPomDex [%]	PomDex [%]	Takst [DKK]	DRG-kode
Forstoppelse	0	0	5.297	06MA11, DR149
Anæmi	3,3	0,7	5.297	16MA98, DD592
Diarré	2,0	0,7	22.546	06MA11, DK529B
Træthed	3,9	0	22.212	23MA03, DR539A
Febril neutropeni	11,8	2,0	4.082	16MA98 + 16MA03, DD709A
Hypertension	1,3	2,0	5.297	05MA08, DI952
Perifer sensorisk neutropeni	0,7	0	4.082	01MA98, DG620
Neutropeni	46,0	32,0	20.376	16MA98 + 16MA03, DD709A
Lungebetændelse	16,0	23,0	5.297	04MA98 + 04MA14, DJ189
Trombocytopeni	12,0	12,0	19.171	16MA98 + 16MA03, DD696
Bronkitis	3,3	0,7	1.847	04MA98, DJ209



Øvre luftvejsin- fektion	3,3	0,7	5.297	03MA98 + 03MA05, DJ069
-----------------------------	-----	-----	-------	---------------------------

Sekretariatets vurdering vedr. bivirkningsomkostninger

Sekretariatet har konsulteret fagudvalget for at få valideret ansøgers antagelser omkring bivirkningsomkostninger. Fagudvalget mener, at flere af de beskrevne bivirkninger i størstedelen af tilfældene ikke vil medføre indlæggelse, herunder anæmi, træthed, perifer sensorisk neutropeni eller neutropeni. Disse omkostninger vil i sekretariatets hovedanalyse blive baseret på ambulante takster.

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang vedr. bivirkningsomkostninger, men ændrer valgte takster for flere af bivirkningerne til at være ambulante takster i sekretariatets hovedanalyse.

2.2.4 Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer

Ansøger har inkluderet omkostninger til efterfølgende behandlinger som en enhedsomkostning i analysen, når patienten har sygdomsprogression. Omkostningen til efterfølgende behandling inkluderer omkostninger til lægemidler, administration, patienttid og transport. Andelen af patienter, der modtager forskellige efterfølgende behandlingsalternativer, baseres på ICARIA-MM-studiet. Fordelingen mellem behandlingsalternativerne kan ses i Tabel 6.

Tabel 6: Fordelingen af efterfølgende behandlingsregimer

	Andel patienter der modtager efterfølgende behandling (%)	
	IsaPomDex	PomDex
Bendamustin	14,9	8,8
Bortezomib	0	0
Carfilzomib	23,0	16,7
Daratumumab	6,9	39,5
Etoposid	6,9	1,8
Thalidomid	0	2,6
Lenalidomid	8,1	5,3
Melphalan	10,3	3,5
Panobinostat	3,5	1,8
Pomalidomid	5,8	7,9



Den gennemsnitlige behandlingstid for alle efterfølgende behandlinger antages at være lig behandlingstiden anvendt for PomDex i denne model, dvs. 37 uger. Doseringen af efterfølgende behandlinger baseres på de respektive lægemidlers produktresuméer.

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger og patientomkostninger efter samme fremgangsmåde som for 3. linjebehandling med IsaPomDex og PomDex.

Sekretariatets vurdering vedr. omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer

Sekretariatet har konsulteret fagudvalget i forhold til efterfølgende behandlingslinjer. Fagudvalget finder ikke ansøgers antagelser vedr. efterfølgende behandlinger i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. Der vil være stor usikkerhed forbundet med at inkludere efterfølgende behandlingslinjer, da der er stor forskel på, hvilke behandlinger patienterne har fået inden behandling i 3. linje. De tidligere behandlinger er afgørende for de efterfølgende valg, og derfor er det for usikkert at estimere de sandsynlige omkostninger til efterfølgende behandling. Efterfølgende behandling vil dog være inkluderet i en følsomhedsanalyse baseret på ansøgers antagelser.

Efterfølgende behandling ekskluderes fra sekretariatets hovedanalyse, men præsenteres i en følsomhedsanalyse.

2.2.5 Patientomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af besøg på hospitalet til enten administration af lægemidler eller monitorering. Frekvensen af hospitalsbesøgene baseres på de antagelser, der er angivet under afsnittene Administrationsomkostninger og Monitoreringsomkostninger. Enhedsomkostningerne i forbindelse med administration af lægemidler er baseret på Amgros' udvidede sammenligningsgrundlag for knoglemarvskræft og inkluderer både patienttid og transportomkostninger.

Det antages at enhedsomkostningen for IsaPomDex er lig enhedsomkostningen for EloLenDex, da begge lægemidler er trestofskombinationer med en i.v. behandling og to orale lægemidler. Det antages, at omkostningerne for PomDex er lig omkostningerne for LenDex, da alle lægemidler for begge kombinationer indgives peroralt. Ansøgers estimerede patienttid kan ses i Tabel 7.

Tabel 7: Ansøgers estimat af patienttid

	Enhedsomkostning pr. besøg [DKK]	Kilde
IsaPomDex	770	Baseret på EloLenDex
PomDex	652	Baseret på LenDex

Patienttid ved monitoreringsbesøg baseres på en antagelse om, at en patient bruger én time sammenlagt pr. besøg. Enhedsomkostningen pr. time er baseret på Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger og takseres til 179 DKK. Transportomkostningen er



ligeledes baseret på Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger og takseres til 99 DKK, se Tabel 8.

Tabel 8: Patienttid ved monitoreringsbesøg

	Ugentlige besøg	Tidsforbrug [timer]	Enhedsomkostning [DKK]
Lægesamtale	0,25	0,5	179
Blodprøve	0,25	0,25	179
Parakliniske prøver	0,25	0,25	179
Transport	0,25	-	99
Total ugentlig omkostning pr. ugentlig cyklus		70	

Sekretariatets vurdering vedr. patientomkostninger

Sekretariatets accepterer ansøgers tilgang vedr. patientomkostninger.

2.3 Følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen. Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende følsomhedsanalyser er udført:

- Estimat af behandlingsvarighed baseret på Generalized Gamma distribution
- Estimat af behandlingsvarighed baseret på Gompertz distribution
- Estimat af behandlingsvarighed baseret på Log-logistisk distribution
- Estimat af behandlingsvarighed baseret på Log-normal distribution
- Estimat af behandlingsvarighed baseret på Weibull distribution
- Estimat af PFS baseret på Generalized Gamma distribution
- Estimat af PFS baseret på Gompertz distribution
- Estimat af PFS baseret på Log-logistisk distribution
- Estimat af PFS baseret på Log-normal distribution
- Estimat af PFS baseret på Weibull distribution
- Eksklusion af efterfølgende behandlingslinjer
- Eksklusion af lægemiddelspild
- Tidshorizont på 2 år
- Tidshorizont på 10 år

Sekretariatets vurdering vedr. følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en lang række følsomhedsanalyser for at belyse usikkerhederne i den indsendte analyse. I samtlige analyser er omkostninger vedr. efterfølgende behandling inkluderet. Sekretariatet vælger som nævnt i afsnit 1.2.4 at ekskludere efterfølgende



behandling, da fagudvalget har vurderet, at der er stor usikkerhed forbundet hermed. Derfor præsenteres ansøgers følsomhedsanalyser ikke, men sekretariatet ekskluderer efterfølgende behandling fra alle ansøgers følsomhedsanalyser og præsenterer disse. Derudover vil en følsomhedsanalyse, der inkluderer efterfølgende behandling, blive præsenteret samt følsomhedsanalyser, der undersøger hvilken indvirkning det vil have på analysens resultat at anvende DRG-takster til at estimere monitorerings- og administrationsomkostningerne.

Sekretariatet accepterer ansøgers følsomhedsanalyser, men ekskluderer efterfølgende behandling fra disse og udfører selv en følsomhedsanalyse, hvor efterfølgende behandling er inkluderet, samt følsomhedsanalyser, der undersøger, hvilken effekt det vil have på analysens resultat at anvende DRG-takster til at estimere monitorerings- og administrationsomkostninger.

2.4 Opsummering af basisantagelser

I Tabel 9 opsummeres basisantagelserne i ansøgers analyse sammenlignet med basisantagelserne i sekretariatet hovedanalyse.

Tabel 9: Basisantagelser for ansøgers og sekretariatets hovedanalyse.

Basisantagelser	Ansøger	Sekretariatet
Tidshorisont	8 år	8 år
Diskonteringsrate	4 %	4 %
Inkluderede omkostninger	<ul style="list-style-type: none">• Lægemedelomkostninger• Hospitalsomkostninger• Bivirkningsomkostninger• Patientomkostninger• Omkostninger til efterfølgende behandling	<ul style="list-style-type: none">• Lægemedelomkostninger• Hospitalsomkostninger• Bivirkningsomkostninger• Patientomkostninger
Behandlingslinje	3. linje Efterfølgende linjer	3. linje
Parametriske funktioner for PFS		
Intervention:	Eksponentiel	Eksponentiel
Komparator:	Eksponentiel	Eksponentiel



Inkludering af spild

Ja

Ja

3. Resultater

3.1 Resultatet af sekretariatets hovedanalyse

Sekretariatets hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, men med følgende justeringer:

- Efterfølgende behandling ekskluderes.
- Nedjustering af antallet af bivirkninger, der medfører indlæggelse.
- Gennemsnitligt lønniveau ændres fra overlæge til afdelingslæge

Den inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK i sekretariatets hovedanalyse. Udføres analysen med AIP bliver den inkrementelle omkostning pr. patient 1,3 mio. DKK.

Resultaterne fra sekretariatets hovedanalyse præsenteres i Tabel 10.

Tabel 10: Resultatet af sekretariatets hovedanalyse, DKK, diskonterede tal.

	IsaPomDex	PomDex	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	107.035	24.138	82.897
Patientomkostninger	24.274	6.443	17.831
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.1 Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser

Ved samme antagelser som i sekretariatets hovedanalyse for meromkostninger, udfører sekretariatet en følsomhedsanalyse på behandlingens længde estimeret ud fra tid til progression, se Tabel 11.



Tabel 11: Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Scenarie	Inkrementelle omkostninger
Resultatet af hovedanalysen	████████
Behandlingsvarighed baseret på Generalized Gamma distribution	████████
Behandlingsvarighed baseret på Gompertz distribution	████████
Behandlingsvarighed baseret på Log-logistisk distribution	████████
Behandlingsvarighed baseret på Log-normal distribution	████████
Behandlingsvarighed baseret på Weibull distribution	████████
PFS baseret på Generalized Gamma distribution	████████
PFS baseret på Gompertz distribution	████████
PFS baseret på Log-logistisk distribution	████████
PFS baseret på Log-normal distribution	████████
PFS baseret på Weibull distribution	████████
Eksklusion af lægemiddelspild	████████
Tidshorisont på 2 år	████████
Tidshorisont på 10 år	████████
DRG-takster til at estimere monitoreringsomkostninger	████████
DRG-takster til at estimere administrationsomkostninger	████████
Efterfølgende behandling inkluderes	████████



4. Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne pr. år er baseret på antagelsen om, at IsaPomDex vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- IsaPomDex bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler.
- IsaPomDex bliver ikke anbefalet som standardbehandling.

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager på baggrund af Medicinrådets protokol, at der vil være 20 patienter årligt, der er kandidater til IsaPomDex. Ved en anbefaling som mulig standardbehandling antager ansøger, at alle 20 patienter vil modtage IsaPomDex, mens ingen patienter vil modtage det, hvis ikke lægemidlet anbefales.

Tabel 12 viser estimatet af antal patienter årligt i analysen af budgetkonsekvenserne.

Tabel 12: Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år

Anbefales					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
IsaPomDex	20	20	20	20	20
PomDex	0	0	0	0	0

Anbefales ikke					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
IsaPomDex	0	0	0	0	0
PomDex	20	20	20	20	20

Sekretariatets vurdering vedr. patientantal

Fagudvalget vurderer, at der realistisk vil være 10-20 patienter om året, der er kandidater til behandling med IsaPomDex.



Sekretariatet baserer egen budgetkonsekvensanalyse på fagudvalgets estimat af patientantal og accepterer ansøgers antagelser for markedsoptag.

4.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse

Sekretariatet har korrigeret følgende estimater i sin budgetkonsekvensanalyse forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

- Incidens af patienter, der vurderes at være kandidater til den pågældende indikation, er 15 personer pr. år.
- Omkostningerne baseres på sekretariatets hovedanalyse for gennemsnitlige patientomkostninger.

Sekretariatet estimerer, at anvendelse af IsaPomDex vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 13.

Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 20 mio. DKK i år 5.

Tabel 13: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

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



5. Diskussion

De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostninger.

5.1 Usikkerheder

Der er i analysen udført en række følsomhedsanalyser, for at undersøge usikkerhederne ved analysen. Da prisen på isatuximab er meget høj og dette lægemiddel gives i kombination med PomDex, som også er komparator, vil de inkrementelle omkostninger være så høje at ingen af følsomhedsanalyserne har stor indflydelse på analysens resultater.



6. Referencer

1. Dansk Myelomatose Studie Gruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinjer 2017. 2017;
2. Statistik om myelomatose - Kræftens Bekæmpelse [internet]. 2019 [citeret 30. september 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/myelomatose-knoglemarvskraeft/statistik-myelomatose/>
3. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose). 2019.
4. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394(10214):2096–107.
5. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): A randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):27–38.
6. 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 (OPTIMISM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):781–94.



7. Bilag

7.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse

I ansøgers hovedanalyse bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. [REDACTED] DKK. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 14.

Tabel 14: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, DKK, diskonterede tal.

	IsaPomDex	PomDex	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	116.109	29.832	86.277
Patientomkostninger	24.274	6.443	17.831
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7.2 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen.

Med de ovenstående antagelser om patientantal og markedsandel, estimerer ansøger at anvendelse af IsaPomDex vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 15.

Tabel 15: Ansøgers hovedanalyse for 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]

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk

Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	18.11.2020
Leverandør	Sanofi
Lægemiddel	Isatuximab (saclisa)
Ansøgt indikation	Saclisa er, i kombination med pomalidomid og dexamethason, indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose (MM), som tidligere har fået mindst to behandlinger, inklusiv lenalidomid og en proteasom-hæmmer (PI), og som har udvist sygdomsprogression under den sidste behandling.

Forhandlingsresultat

Amgros har opnået følgende pris på isatuximab:

Lægemiddel	Styrke/dosis	Pakningsstørrelse	AIP	Forhandlet SAIP	Rabatprocent ift. AIP
Isatuximab	20 mg/ml	5 ml	4.165,98		
Isatuximab	20 mg/ml	25 ml	20.825,03		

Aftalen starter d. 18.11.2020 og der vil blive indgået en aftale indtil d.31.12.2021 med mulighed for forlængelse samt mulighed for prisjustering, når de ansøger om ny indikation (2.linie beh.) i løbet af 2021.

Vurdering af forhandlingsresultatet

Det er Amgros' vurdering, at vi på nuværende tidspunkt har opnået den bedst mulige pris, til en behandling i 3. linje. Denne vurdering baserer vi på følgende punkter:

[Redacted text block]

Konklusion


Isatuximab er med denne pris et af de billigste enkeltstående lægemidler til behandling af myelomatose, hvis man udelukkende ser på lægemiddelpriserne for et års behandling.

[Redacted text block]

Relation til markedet

Doseringerne er udregnet ud fra lægemidlernes SPC.

Lægemiddel	Dosering (standard doser fra SPC)	1. års beh. 52 uger (kr.) Ca.
Daratumumab (Dosering med DaraBorDex)	1800 mg s.c. ugentligt fra uge 1-6 (6 doser) og hver 3. uge fra uge 7-52(16 doser)	[Redacted]
Daratumumab (Dosering med DaraBorDex)	16 mg/kg i.v. ugentligt fra uge 1-6 (6 doser) og hver 3. uge fra uge 7-52 (16 doser)	[Redacted]
Lenalidomid	25 mg på dag 1-14 af 21 dage i 8 serier Dernæst serier af 28 dage: Lenalidomid 25 mg p.o. på dag 1-21	[Redacted]
Carfilzomib	Serie 1: 20 mg/m ² dag 1 og 2-56 mg/m ² dag 8, 9, 15 og 16 Serie 2 og derover: 56 mg/m ² dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16	[Redacted]
Ixazomib	4 mg på dag 1, 8 og 15 ud af 28, hver 4 uge	[Redacted]
Pomalidomid	4 mg. Dag 1-21 hver 4 uge	[Redacted]

Isatuximab	serie 1: dag 1,8,15,22 ud af 28 serie 2-12: dag 1 og 15	
------------	--	---

Status fra andre lande

TLV har lige besluttet at de vil igangsætte en vurdering af kombinationen IsaPomDex til 3. linie behandling.

Hørings svar – Sanofi – Vedr. Udkast til vurderingsrapport for Isatuximab

Kære Louise,

Tak for det tilsendte udkast til vurderingen af værdien Isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason (IsaPomDex).

Sanofi har taget udkastet til efterretning, men har svært ved at følge flere af de vurderinger, der fremgår af vurderingsrapporten. Dette skyldes måske særligt, at udkast til vurderingsrapport bryder med protokollen i forhold til de 2 kliniske spørgsmål der er stillet, og i stedet besvarer disse samlet. Dette virker også til at have forårsaget forvirring i vurderingen af evidensens kvalitet jf. nedenstående.

Klinisk spørgsmål 2 (patienter der ikke er refraktære for daratumumab):

Klinisk merværdi

Det er svært at gennemskue, hvordan fagudvalget kommer frem til den aggregerede værdi for effektmålet overlevelse, der vurderes til "kan ikke kategoriseres". Effektmålet overlevelse er vurderet ud fra overlevelse (OS) samt progressionsfri overlevelse (PFS). Det fremgår af både protokol såvel som vurderingsrapporten, at PFS anses som et surrogatmål for overlevelse og derfor er et særligt vigtigt effektmål at inddrage, hvor overlevelsedata ikke er modne. Det fremgår ligeledes af protokollen, at PFS anses som et veletableret surrogatmål, der korrelerer med OS, uafhængigt af om det er nydiagnosticerede patienter eller patienter med relaps eller refraktæritet. Sanofi forventer derfor også, at effektmålet i tilfælde af umodne overlevelsedata tillægges en vægt i vurderingen.

Fagudvalget vurderer i rapporten, at data for overlevelse ikke er modne. Sanofi anerkender dette og bemærker i øvrigt, at ICARIA-MM har PFS som primært effektmål og derfor ikke er styrkeberegnet til at vise effekt på overlevelse. Derudover bemærker Sanofi, at overlevelseskurverne alligevel viser en klar adskillelse, indikeret ved forbedret overlevelse; HR 0,68 [95% CI: 0,46-1,02].

Punkttestimatet for PFS er større end den mindste klinisk relevante forskel (5 mdr. mod 3 mdr. for den mindste kliniske relevante forskel), og HR er 0,59 [95% CI: 0,44-0,81], hvilket giver en moderat merværdi. Det bemærkes af fagudvalget, at der er mange censureringer omkring tidspunktet for median PFS. Dette kan bevirke en usikkerhed om tidspunktet for median PFS, men Sanofi finder ikke at der er grundlag for at angive, at HR vil ændre sig ved senere eller mere "modne" data, da der er en stærk proportionalitet i Kaplan-Meier kurven.

Til trods for, at PFS har en moderat merværdi ender den aggregerede værdi for effektmålet overlevelse på "kan ikke kategoriseres". Herved tillægges PFS ingen vægt, til trods for, at det er et veletableret surrogatmål for overlevelse. Sanofi finder, at en merværdi af ukendt størrelse bedre vil reflektere værdien af IsaPomDex overfor PomDex. Derudover bemærkes det, at overlevelse er et effektmål, der er et produkt af alle behandlingslinjerne, som patienter modtager i studiet. Her ønsker Sanofi at fremhæve at ca. 40 % af patienterne i studiets komparatorarm efterfølgende modtog daratumumab mod 7% for interventionsarmen. Dette må forventes at have en indflydelse på overlevelsen i komparatorgruppen, hvorfor overlevelsedata også skal ses i dette lys.

Evidensens kvalitet

Det er angivet på side 13 og afsnit 11.2, at evidensen overfor PomDex nedgraderes to niveauer grundet indirekthed. Vurderingen af indirekthed er baseret på ICARIA-MM eksklusionskriteriet omkring daratumumab refraktæritet, hvilket er korrekt ift. klinisk spørgsmål 1, men er ikke gældende for klinisk

spørgsmål 2, der netop omhandler patienter, der ikke er refraktære (fuldstændigt tilsvarende ICARIA-MM populationen). GRADE-vurderingen bør opdeles for de to kliniske spørgsmål, og bør være moderat for klinisk spørgsmål 2 for PFS.

Præsentation af sundhedsøkonomiske analyser for kliniske spørgsmål 1:

Sanofi finder det svært at gennemskue, hvorfor den sundhedsøkonomiske afrapportering udelukkende forholder sig til klinisk spørgsmål 2, og ikke præsenterer, eller forholder sig til, det kliniske spørgsmål 1. Sanofi har jf. Medicinrådets protokol indsendt analyser for begge kliniske spørgsmål, men disse behandles ikke i den sundhedsøkonomiske afrapportering, hvilket umiddelbart strider mod Medicinrådets princip om transparens i deres vurderinger.

Eksklusion af efterfølgende behandlinger i de sundhedsøkonomiske analyser:

Den sundhedsøkonomiske afrapportering fra sekretariatet ekskluderer omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer. Sanofi mener ikke at dette kan retfærdiggøres, eftersom overlevelse som effektmål er så tungtvejende i vurderingen. Som førnævnt er overlevelse et effektmål, der er et produkt af alle behandlingslinjerne, som patienter modtager i studiet (ICARIA-MM), og derfor medfører det bias i analysen ikke at inkludere omkostningerne til disse regimer. Denne bias medfører en overestimering af de inkrementelle omkostninger.

Fra: [Louise Klokke Madsen](#)
Til: [Fyhn, Birgitte /DK](#)
Cc: [Karen Kleberg Hansen](#); [Pernille Winther Johansen](#)
Emne: SV: Sarclisa Vurderingsrapport
Dato: 28. oktober 2020 14:23:00
Vedhæftede filer: [image002.png](#)
[image003.jpg](#)

Kære Birgitte

Tak for jeres høringssvar vedrørende udkast til Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi for isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason (IsaPomDex) og den sundhedsøkonomiske afrapportering.

Vi har gennemgået jeres kommentarer til **vurderingsrapporten** og finder ikke anledning til at ændre den nuværende kategorisering.

Hovedpunktet i høringssvaret er, at data for PFS bør tillægges større vægt i den samlede kategorisering, ud fra argumentet om, at der ikke er grundlag for at antage, at mere modne data vil ændre på estimatet for den relative forskel. Herunder anføres, at der er stærk proportionalitet i Kaplan-Meier-kurven.

I kategoriseringen af den samlede værdi for overlevelse har fagudvalget har lagt vægt på, at data for hverken OS eller PFS er modne og at isatuximab på de foreliggende data ikke ser ud til at forbedre overlevelsen.

Modenheden af PFS-data er vurderet ud fra Kaplan-Meier-kurven, hvor det kan se ud som om antagelsen om proportional hazard er opfyldt frem til ca. 9 måneder, men efter den store klynge med censureringer indtræffer (for IsaPomDex) er dette i større grad tvivlsomt, idet de to kurver nærmer sig hinanden mod halen af kurverne. Der er dog ikke noget sikkert grundlag at vurdere antagelsen ud fra. Således er der en vis usikkerhed forbundet med data og der er ikke grundlag til at antage, at mere modne data ikke vil ændre på estimatet for den relative forskel.

Jeres kommentarer til den **sundhedsøkonomiske afrapportering** har ikke givet anledning til ændringer i rapporten.

De to kommentarer i høringssvaret drejer sig om, at der ikke er analyser for spørgsmål 1 og at omkostninger for efterfølgende behandlinger er ekskluderet i analysen.

Da der ikke findes data til en meningsfuld sammenligning mellem behandlingerne til patienter, der er refraktære overfor daratumumab, er der ikke foretaget en sundhedsøkonomisk analyse for denne sammenligning.

Som angivet i afrapporteringen finder fagudvalget ikke, at antagelserne vedr. efterfølgende behandlinger er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. Der er dog foretaget en følsomhedsanalyse hvor efterfølgende behandlinger er inkluderet.

Jeres høringssvar indgår i den videre behandling og bliver offentliggjort sammen med den endelige anbefaling, men der bliver ikke svaret på alle jeres synspunkter og spørgsmål. Den godkendte vurdering af lægemidlets værdi for isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason bliver offentliggjort på Medicinrådets hjemmeside.

Vh Louise

Louise Klokke Madsen
Sundhedsvidenskabelig konsulent
+45 21 30 02 59

lkm@medicinraadet.dk

Medicinrådet

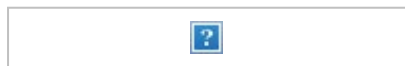
Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk



Medicinrådets behandling af personoplysninger

Når du har kontakt med Medicinrådet (f.eks. når du sender en e-mail til os), indsamler og behandler vi dine personoplysninger (f.eks. kontaktoplysninger i form af navn, e-mailadresse, titel/stilling mv.) I [Medicinrådets persondatapolitik](#) finder du mere information om Medicinrådets behandling af personoplysninger, dine rettigheder og oplysninger om, hvordan du kan kontakte os.

Fra: Fyhn, Birgitte /DK <Birgitte.Fyhn@sanofi.com>

Sendt: 26. oktober 2020 20:40

Til: Louise Klokker Madsen <LKM@medicinraadet.dk>

Cc: Fyhn, Birgitte /DK <Birgitte.Fyhn@sanofi.com>

Emne: Sarclisa Vurderingsrapport

Kære Louise

Sanofi har modtaget vurderingsrapporten på Sarclisa og har efterfølgende indsendt høringsvar mandag den 19.oktober.

Af det indsendte høringsvar fremgår det, at Sanofi ikke finder kategoriseringen tilfredsstillende. Sanofi vælger dog at godkende vurderingsrapporten og forsætte forhandlingen med Amgros.

De bedste hilsner

Birgitte

Best regards / Med venlig hilsen,

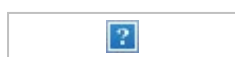
Birgitte Fyhn

Head of Market Access and Public Affairs

SANOFI DENMARK

T +45 45 16 17 00 - M +45 24 88 60 32

Vibenshuset - Lyngbyvej 2 - 2100 København Ø – Denmark



Please consider the environment before printing this email

Medicinrådets vurdering af isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason til behandling af patienter med knoglemarvskræft, der tidligere har modtaget mindst to behandlinger

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette sammenfatter vi i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	21. oktober 2020
Ikrafttrædelsesdato	21. oktober 2020
Dokumentnummer	96463
Versionsnummer	1.0

©Medicinrådet, 2020
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 21. oktober 2020

Indholdsfortegnelse

1	Medicinrådets konklusion.....	3
2	Begreber og forkortelser	4
3	Introduktion	5
3.1	Knoglemarvskræft.....	5
3.2	Isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason	6
3.3	Nuværende behandling	6
4	Metode	7
5	Resultater.....	8
5.1	Klinisk spørgsmål 1 og 2.....	8
5.1.1	Litteratur	8
5.1.2	Databehandling og analyse.....	11
5.1.3	Evidensens kvalitet	12
5.1.4	Effektestimater og vurdering – sammenligning med CarDex	13
5.1.5	Effektestimater og vurdering– sammenligning med PomBorDex	14
5.1.6	Effektestimater og kategorier – sammenligning med PomDex	16
5.1.7	Kvalitativ gennemgang af bivirkninger.....	19
6	Andre overvejelser.....	21
6.1.1	Fagudvalgets konklusion.....	21
7	Relation til behandlingsvejledning.....	22
8	Referencer	23
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	25
10	Versionslog	26
11	Bilag 1: Evidensens kvalitet.....	27
11.1	Cochrane, risiko for bias	27
11.2	GRADE-profil	29

1 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason sammenlignet med nuværende standardbehandling til patienter med knoglemarvskræft, der tidligere har modtaget mindst to behandlinger, **ikke kan kategoriseres** i henhold til Medicinrådets metoder.

Rådet vurderer dog, at behandlingen samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end komparatorerne (carfilzomib + dexamethason, pomalidomid + bortezomib + dexamethason og pomalidomid + dexamethason).

Der findes ingen evidens for effekt af behandling med isatuximab til patienter, der er refraktære over for daratumumab.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

Samlet værdi kan ikke kategoriseres: På grund af usikkerheder omkring effektforhold er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

Medicinrådet vurderer kvaliteten af de data, der ligger til grund for vurderingen af lægemidlet (evidensens kvalitet) i en af følgende GRADE-kategorier:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.

2 Begreber og forkortelser

Bor:	Bortezomib
Car:	Carfilzomib
CI:	Konfidensinterval
Dex:	Dexamethason
Elo:	Elotuzumab
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC- QLQ- C30:	European Organisation for Research and Treatment Quality of Life Questionnaire – Cancer (30 items)
GRADE:	System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
HDT/STS:	Højdosiskemoterapi med stamcellestøtte
HR:	Hazard ratio
Isa:	Isatuximab
i.v.:	Intravenøs
Len:	Lenalidomid
NK:	Natural killer
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	<i>Overall survival</i> (samlet overlevelse)
PFS:	Progressionsfri overlevelse
Pom:	Pomalidomid
RR:	Relativ risiko
s.c.:	Subkutan

3 Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason til patienter med knoglemarvskræft, der tidligere har modtaget mindst to behandlinger, er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Sanofi. Vi modtog ansøgningen den 17. august 2020.

De kliniske spørgsmål er:

1. *Hvilken værdi har isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason sammenlignet med eksisterende standardbehandling til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst to behandlinger, og som er refraktære for daratumumab?*
2. *Hvilken værdi har isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason sammenlignet med eksisterende standardbehandling til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst to behandlinger?*

3.1 Knoglemarvskræft

Knoglemarvskræft er en uhelbredelig, livstruende og livsforkortende, men behandlingsfølsom hæmatologisk kræftsygdom. Sygdommen skyldes, at én type af hvide blodlegemer i knoglemarven ændrer karakter og herved bliver ondartede (maligne plasmaceller). Patienten kan på grund af nedsat funktion af knoglemarven opleve symptomer på svækket immunforsvar som infektioner og på 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 myelomatose kan der påvises et ikkefunktionelt antistof (M-komponenten) eller dele heraf (lette kæder) i blod og urin. M-komponenten og de lette kæder dannes af de maligne plasmaceller. Hos nogle patienter vil M-komponenten og/eller de lette kæder give anledning til nyreskader eller egentligt nyresvigt [1].

Knoglemarvskræft er den næsthypigste 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].

For nydiagnosticerede patienter vil behandlingen være højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT/STS), såfremt patienten vurderes at kunne tolerere dette. Patienter, som modtager denne behandling, har en væsentlig bedre prognose end de, der ikke er egnede. Halvdelen af de patienter, der behandles med HDT/STS, er fortsat i live efter ca. 7 år (den mediane overlevelse), mens patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS, har en medianoverlevelse på ca. 3 år [4]. Denne gruppe omfatter især de ældste patienter (over 70 år). Prognosen er, udover patientens alder, afhængig af komorbiditeter ved diagnostidspunktet, prognostisk stadium (International Staging System) og genetiske ændringer i de maligne plasmaceller. Uafhængigt af hvilken behandling patienten modtager i 1. linje, vil en lille andel af patienterne have refraktær (upåvirkelig) sygdom over for behandlingen, og alle patienterne vil på et tidspunkt få behandlingskrævende relaps (tilbagefald) og dermed behandling i 2. linje. Årligt vil ca. 380 patienter med knoglemarvskræft modtage behandling i 1. linje og 320 i 2. linje [3]. 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. På baggrund af dette vurderer fagudvalget, at ca. 200 i Danmark årligt vil få behandling i 3. linje. Patientgruppen er heterogen, og prognosen afhænger af tidligere behandling. Den mediane overlevelse for patienter, der er refraktære overfor immunmodulerende stoffer og proteasomhæmmere, blev tidligere anslået til ca. 9 måneder [6]. Dette er dog baseret på et studie fra 2012. Den mediane overlevelse for denne

patientgruppe forventes at være længere med de behandlingsmuligheder, der findes i dag. Baseret på studiedata (ELOQUENT-3-studiet) er den mediane overlevelse 17 måneder for patienter, der blev behandlet med PomDex i 3. linje [7].

3.2 Isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason

Isatuximab er et nyt lægemiddel til behandling af knoglemarvskræft. Isatuximab har ikke andre indikationer. Godkendelsesprocessen i Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) forløber i normal procedure.

Isatuximab er et monoklonalt antistof, som binder til et glycoprotein på overfladen af celler, kaldet CD38. CD38 er overudtrykt på maligne plasmaceller og er involveret i plasmacellernes regulering af apoptose (reguleret celledød). Binding af isatuximab til receptoren medfører derfor, at plasmacellen dør.

I den ansøgte behandlingskombination er isatuximab kombineret med pomalidomid og dexamethason (IsaPomDex) og er indiceret til patienter med relaps og refraktær knoglemarvskræft, som har modtaget mindst to tidligere behandlinger inklusive lenalidomid og en proteasomhæmmer, og som udviste sygdomsprogression under den sidste behandling. Til denne indikation skal IsaPomDex doseres som følger:

I serier a 28 dage til progression eller uacceptabel toksicitet:

- Isatuximab 10 mg/kg i.v. på dag 1, 8, 15 og 22 i serie 1 og dag 1 og 15 i efterfølgende serier.
- Pomalidomid 4 mg p.o. på dag 1-21 i hver serie.
- Dexamethason:
 - < 75 år: 40 mg p.o. eller i.v. på dag 1, 8, 15 og 22 i hver serie.
 - ≥ 75 år: 20 mg p.o. eller i.v. på dag 1, 8, 15 og 22 i hver serie.

Det allerede markedsførte lægemiddelstof daratumumab binder også til CD38 om end til en anden del af glycoproteinet end isatuximab.

3.3 Nuværende behandling

Behandlingen ved relaps af knoglemarvskræft er medicinsk. Behandlingen er oftest en kombination af flere lægemidler, som angriber kræftcellerne på forskellige måder, hvorved effekten generelt er større end ved behandling med et enkelt lægemiddel [8]. Behandlingen er ikke kurativ, så ud over forlænget overlevelse er målet med behandlingen at give patienterne længst mulige sygdomsfrie perioder med bedst mulig livskvalitet.

I henhold til behandlingsvejledningen for knoglemarvskræft vil behandlingsvalget i 2. linje typisk være en behandlingskombination indeholdende daratumumab. Herefter vil patienterne typisk blive behandlet med carfilzomib i kombination med dexamethason (CarDex), inden der vælges et pomalidomidholdigt regime. I dansk klinisk praksis vil komparatorer, når patienten har modtaget mindst to tidligere behandlinger, typisk være CarDex og ved relaps herefter pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason (PomBorDex) eller pomalidomid i kombination med dexamethason (PomDex).

Behandlingsvalget foretages i samråd mellem læge og patient under hensyntagen til bivirkninger til tidligere behandlinger, performancestatus (funktionsniveau), komorbiditet og patientpræferencer, herunder antallet af behandlingsfremmøder. Der tages også hensyn til eventuel manglende respons overfor lægemidler, der er indgået i tidligere behandlinger.

4 Metode

Medicinrådets protokol for vurdering af isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason til patienter med knoglemarvskræft, der tidligere har modtaget mindst to behandlinger, beskriver sammen med Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, hvordan lægemidlets værdi for patienterne bliver vurderet.

IsaPomDex er indiceret til patienter, der tidligere har modtaget mindst to behandlinger. De fleste af disse patienter vil have fået daratumumab indtil progression som en af deres tidligere behandlinger og dermed være refraktære over for daratumumab. Der vil dog være en gruppe patienter, som ikke vil være refraktære overfor daratumumab. Det gælder patienter, som er intolerante eller refraktære overfor bortezomib og lenalidomid, når de starter behandling i 2. linje, og derfor vil få CarDex frem for en kombinationsbehandling med daratumumab. Der vil også være en gruppe patienter, som har fået HDT/STS som 1.- og 2.-linjebehandling. Disse patienter vil ikke have fået daratumumab, når de starter behandling i 3. linje. Fagudvalget vurderer, at denne patientgruppe udgør ca. 10-20 patienter om året.

Da isatuximab og daratumumab begge binder til CD38, har fagudvalget stillet to kliniske spørgsmål, opdelt på om patienterne er refraktære over for daratumumab eller ej.

De kliniske spørgsmål er:

1. *Hvilken værdi har isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason sammenlignet med eksisterende standardbehandling til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst to behandlinger inklusive lenalidomid og en proteasomhæmmer, som har haft progression på den seneste behandlingslinje, og som er refraktære for daratumumab?*
2. *Hvilken værdi har isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason sammenlignet med eksisterende standardbehandling til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst to behandlinger inklusive lenalidomid og en proteasomhæmmer, og som har haft progression på den seneste behandlingslinje?*

Til det første kliniske spørgsmål har fagudvalget defineret tre komparatorer: CarDex, PomBorDex og PomDex, som er mulige behandlingsvalg efter behandling med en daratumumabholdig kombinationsbehandling i anden linje. Til det andet kliniske spørgsmål har fagudvalget defineret komparatoren PomDex. Tabel 1 angiver de effektmål der er defineret i protokollen. Effektmålene gælder for begge kliniske spørgsmål.

Tabel 1: Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i en af de tre effektmålsgrupper (dødelighed; livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger; ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed	Medianoverlevelse i antal måneder	3 måneder
	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Median progressionsfri overlevelse (PFS) i antal måneder	3 måneder
Behandlingsophør/bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter som ophører med behandling i studierne på grund af uønskede hændelser	Forskel på 10 procentpoint
	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Kvalitativ gennemgang af rapporterede bivirkninger	Ikke relevant
Helbredsrelateret livskvalitet	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Antal points ændring over tid målt med EORTC QLQ-C30	Forskel på 10 point

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.

5 Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1 og 2

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer vi den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Til besvarelse af de kliniske spørgsmål har ansøger søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen. Ansøger har identificeret 93 unikke publikationer via databasesøgning og heraf udvalgt otte publikationer baseret på to kliniske studier (OPTIMISM, ENDEAVOR). Desuden har ansøger anvendt den publikation, der er angivet i protokollen, baseret på ét klinisk studie (ICARIA-MM). De ni publikationer rapporterer dermed data for i alt tre studier, og udgør sammen med EMAs European Public Assessment Report (EPAR) for isatuximab (Sarclisa), pomalidomid (Imnovid) og carfilzomib (Kyprolis) evidensgrundlaget.

Publikationer samt kliniske studier fremgår af Tabel 2, hvor det også er angivet, hvordan data fra studierne er anvendt i sammenligningerne mellem IsaPomDex og komparatorer.

Tabel 2: studier identificeret og udvalgt af ansøger som evidensgrundlag for besvarelsen af klinisk spørgsmål 1 og 2.

Reference	Navn på kliniske forsøg, NCT-nummer + start- og forventede afslutningsdato	Anvendes til klinisk spørgsmål
Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study, Attal, Lancet, 2019 [9]	ICARIA-MM NCT02990338 December 22, 2016- marts 2021	Klinisk spørgsmål 1 og 2: Intervention: IsaPomDex Komparator: PomDex Direkte sammenlignende analyser for effektmålene overlevelse, PFS, livskvalitet og behandlingsophør grundet uønskede hændelser
Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis, Dimopoulos, Leukemia, 2020 [10]		
Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial, Richardson, Lancet Oncol, 2019 [11]	OPTIMISMM NCT01734928 Januar 2013-maj 2022	Klinisk spørgsmål 1: Intervention: IsaPomDex Komparator: PomBorDex Narrative sammenligninger
Health-related quality-of-life results from the phase 3 OPTIMISMM study: pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma, Weisel, Leuk Lymphoma, 2020 [12]		
Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open label, multicentre study, Dimopoulos, Lancet Oncol., 2016 [13]	ENDEAVOR NCT01568866 Juni 2012 –februar 2018	Klinisk spørgsmål 1: Intervention: IsaPomDex Komparator: CarDex Narrative sammenligninger
Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial, Dimopoulos, Lancet Oncol., 2017[14]		
Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study, Moreau, Leukemia, 2017 [15]		
Carfilzomib-Dexamethasone vs Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups, Orlowski, Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2019 [16]		
Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: Carfilzomib dexamethasone vs bortezomib dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma, Ludwig, Blood Cancer J, 2019 [17]		

Studiekarakteristika

Tabel 3: Studiekarakteristika for de inkluderede studier			
	ICARIA-MM	OPTIMISMM	ENDEAVOR
Studiedesign	Fase 3, randomiseret, ublindet	Fase 3, randomiseret, ublindet	Fase 3, randomiseret, ublindet
Inklusionskriterier	> 18 år, diagnosticeret med knoglemarvskræft Mindst 2 foregående behandlingslinjer (inklusive lenalidomid og en proteasomhæmmer (bortezomib, carfilzomib eller ixazomib))	> 18 år, diagnosticeret med knoglemarvskræft Dokumenteret partielt respons på mindst én tidligere behandling, som kunne inkludere en proteasomhæmmer (carfilzomib eller bortezomib), dog mindst seks måneder før inklusion i studiet	> 18 år, diagnosticeret med knoglemarvskræft Tidligere behandling med lenalidomid i mindst to serier Patienterne kunne refraktære overfor lenalidomid og bortezomib
Eksklusionskriterier	Refraktæritet overfor daratumumab	Dokumenteret partielt respons på mindst én tidligere behandling. Tidligere behandling kunne inkludere en proteasomhæmmer (carfilzomib eller bortezomib)	
Intervention (n)	IsaPomDex (154)	PomBorDex (281)	CarDex (464)
Komparator (n)	PomDex (153)	BorDex (278)	BorDex (465)
Population	≥ 2 tidligere behandlinger	≥ 1 tidligere behandlinger	1-3 tidligere behandlinger
Stratificering	<ul style="list-style-type: none"> • Antal tidligere behandlinger • Alder 	<ul style="list-style-type: none"> • Antal tidligere behandlinger • Alder • β2-microglobulin-koncentration ved screening 	<ul style="list-style-type: none"> • Antal tidligere behandlinger • ISS sygdomsstadie • Tidligere PI-behandling • I.v. eller s.c. adm. af bortezomib
Primært endepunkt	PFS	PFS	PFS
Sekundære endepunkter	ORR, OS, TTP, DoR, sikkerhed, livskvalitet	OS, ORR, sikkerhed	OS, ORR, responsvarighed, andel af patienter med ≥ grad 2 perifer neuropati, sikkerhed
Eksplorative endepunkter	NA	Livskvalitet	Livskvalitet
Længste opfølgningstid	17,7 mdr.	26,2 mdr.	44,3 mdr.

Studiepopulationerne

Baselinekarakteristika på tværs af studierne er generelt sammenlignelige, med undtagelse af antal tidligere behandlinger og andel af patienter, som er refraktære overfor lenalidomid- og proteasomhæmmere. Patienterne i ICARIA-MM havde tidligere modtaget 3 behandlinger (median), sammenlignet med 2 i OPTIMISMM og ENDEAVOR, og repræsenterer dermed en tungere behandlet population. Ydermere er andelen af patienter, som er refraktære overfor lenalidomid- og proteasomhæmmer højere i ICARIA-MM end i OPTIMISMM og ENDEAVOR.

Baselinekarakteristika for de inkluderede studier er vist i tabel 4.

Tabel 4: Baselinekarakteristika for de inkluderede studier				
	ICARIA-MM		OPTIMISMM	ENDEAVOR
	IsaPomDex	PomDex	PomBorDex	CarDex
Medianalder, år	68	66	67	65
Alder over 65 år, %	65	54	56	50-55
Tid siden diagnose, år (median)	4,5	4,1	4,0	3,7
Tidligere HDT/STS, %	54	59	58	i.o.
Antal tidligere behandlinger (median)	3 (2-4)	3 (2-4)	2 (1-5)	2 (1-2)
Tidligere ≥ 2 behandlinger, %	100	100	60	50
Tidligere behandling med lenalidomid, %	100	100	100	38
Lenalidomidrefraktæritet, %	94	92	71	24
Proteasomhæmmerrefraktæritet, %	77	75	13,2	3,2 (bortezomib)
Anti-CD38 refraktæritet, %	0	0	0	0
ECOG performancestatus 0*	NR	NR	51	48
Højrisiko cytogenetik, %	16	24	22	21
Kreatinin clearance ≥ 60 ml/min	61	66	70	82 (≥ 50 mL/min)**

Forkortelser: NR: not reported (ikke oplyst). IMiD: Immunmodulerende stof. PI: proteasomhæmmer. *Alle fire studier inkluderede kun patienter med performance status 0-2. **Patienter med kreatinin clearance < 45 mL/min blev ekskluderet.

Populationen i de kliniske spørgsmål var defineret ved tidligere at have modtaget mindst to behandlinger inklusive lenalidomid og en proteasomhæmmer og have haft progression på den seneste behandlingslinje.

Patientpopulationen i ENDEAVOR adskiller sig fra populationen defineret i de kliniske spørgsmål, idet kun 38 % tidligere er behandlet med lenalidomid, og kun 50 % tidligere har modtaget 2-3 behandlinger. I ICARIA-MM og OPTIMISMM er 100 % tidligere behandlet med lenalidomid, og henholdsvis 100 % og 60 % af patienterne i de to studier har fået to eller flere tidligere behandlinger. Patienterne i den samlede patientpopulation i ENDEAVOR er dermed tidligere i deres behandlingsforløb end patientpopulationen i ICARIA-MM og OPTIMISMM. I overensstemmelse hermed er andelen af patienter, der er refraktære overfor lenalidomid og/eller en proteasomhæmmer, væsentlig mindre i ENDEAVOR end i de andre studier.

Patientpopulationen i OPTIMISMM adskiller sig fra populationen defineret i det kliniske spørgsmål, idet patienterne er tidligere i deres behandlingsforløb, og 40 % kun har modtaget én tidligere behandling. Ligesom i ICARIA-MM er der en høj andel af lenalidomidrefraktære patienter (94 %), men kun 13 % er refraktære overfor en proteasomhæmmer mod 75-77 % i ICARIA-MM.

5.1.2 Databehandling og analyse

Nedenfor beskriver vi ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål.

Ansøger har indsendt data for effektmålene defineret i tabel 1 (median OS, median PFS, behandlingsophør grundet uønskede hændelser, livskvalitet) baseret på tre kliniske studier (ICARIA-MM, ENDEAVOR og OPTIMISMM). Ansøger har desuden indsendt en kvalitativ gennemgang af bivirkninger.

Ansøger angiver følgende:

- Medicinrådets protokol opdeler de kliniske spørgsmål efter refraktæritet overfor daratumumab. Da refraktæritet overfor daratumumab var et eksklusionskriterie i ICARIA-MM-studiet, er det ikke muligt at

udarbejde subgruppeanalyser for patienter, der er daratumumabrefraktære. Den systematiske litteratursøgning identificerede ikke studier, der undersøger IsaPomDex til daratumumabrefraktære patienter. Alle analyser til besvarelse af begge kliniske spørgsmål for IsaPomDex er derfor baseret på ITT-populationen fra ICARIA-MM-studiet.

- I alle studierne blev effektanalyserne udført i ITT-populationen, og analyser af sikkerhed blev udført i safety-populationen.
- I ENDEAVOR er der publicerede subgruppeanalyser for subgruppen, der har modtaget 2-3 behandlinger inklusive lenalidomid. Den subgruppe må forventes at ligne patientpopulationen i ICARIA-MM og den danske population defineret i det kliniske spørgsmål bedre, hvorfor data fra denne subgruppe vil anvendes i vurderingen, hvor det er muligt.
- I OPTIMISM er der publiceret subgruppeanalyser for PFS i subgruppen af patienter, der tidligere har modtaget mindst to tidligere behandlinger. Da denne subgruppe må forventes at ligne den danske population bedre, fordi den er længere i behandlingsforløbet, inkluderes data herfra i vurderingen, hvor det er muligt.
- OS blev defineret ensartet på tværs af studierne som tid fra randomisering til dato for død uanset årsag. PFS blev defineret ensartet på tværs af studierne som tid fra randomisering til dato for første dokumenterede sygdomsprogression eller død.
- Alle studier rapporterer livskvalitetsdata baseret på EORTC QLQ-C30 spørgeskemaet. ICARIA-MM rapporterer ikke antal points ændring fra baseline til et givent tidspunkt, men den gennemsnitlige ændring pr. cyklus.
- Sammenligningen mellem IsaPomDex og PomDex er baseret på analyser fra den direkte sammenligning i ICARIA-MM-studiet.
- Sammenligningen med PomBorDex er narrativ baseret på data fra ICARIA-MM og OPTIMISM. Data for overlevelse og for PFS vurderes at være umodent, og studiepopulationerne er forskellige, hvilket umuliggør en kvantitativ sammenligning.
- Sammenligningen med CarDex er narrativ baseret på data fra ICARIA-MM og ENDEAVOR. Data for overlevelse og PFS vurderes at være umodent. Studiepopulationerne er forskellige, hvilket umuliggør en kvantitativ sammenligning.

Fordi der ikke findes data, der belyser effekten af isatuximab efter behandling med daratumumab, besvares de to kliniske spørgsmål samlet, og spørgsmålet vedrørende effekt af isatuximab efter daratumumab besvares under andre overvejelser.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Studierne er vurderet ved Cochranes risk of bias tool 2.0. Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1.

For sammenligningerne med CarDex og PomBorDex er der tale om en naiv sammenligning, da forskelle i studiepopulationerne er for stor til, at der kan foretages formelle statistiske analyser. Evidensens kvalitet kan derfor ikke vurderes.

For sammenligningen med IsaPomDex og PomDex er GRADE anvendt til at foretage en systematisk og transparent vurdering af evidensens kvalitet. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af evidensens kvalitet. GRADE-profilen fremgår af bilag 1.

Risiko for bias

Alle tre inkluderede studier har lav risiko for bias i forhold til metoden for randomisering, som er tilstrækkeligt beskrevet i studierne. Alle studierne er ublindede, og der vurderes derfor at være høj risiko for bias for effektmålet *livskvalitet*, og uklar risiko for bias for effektmålet *behandlingsophør*. For effektmålet *livskvalitet* i ICARIA-MM-studiet er der uklar risiko for bias på grund af manglende data og udvælgelsen af resultater, der rapporteres. Derfor er der nedgraderet ét niveau for *livskvalitet* i GRADE-vurderingen for sammenligningen mellem IsaPomDex og PomDex.

Inkonsistens og unøjagtighed

For sammenligningen med IsaPomDex er der kun data fra ét studie. Derfor nedgraderes ét niveau for inkonsistens for samtlige effektmål. For effektmålene *overlevelse* og *behandlingsophør* er der usikkerhed om estimatet. Derfor nedgraderes ét niveau for unøjagtighed for disse effektmål.

Indirekthed

Populationen i ICARIA-MM-studiet er tidligere behandlet for knoglemarvkræft, men refraktæritet for daratumumab var et eksklusionskriterie. Dermed er populationen i studiet anderledes end den danske population, hvor daratumumab som oftest vil indgå i en tidligere behandlingslinje. Fagudvalget vurderer, at det vil gælde for 90-95 % af den danske population. Dermed er populationen i ICARIA-MM kun svarende til 5-10 % af den danske population.

Sammenligningen med PomDex sker derfor på et indirekte evidensgrundlag, og derfor er der nedgraderet to niveauer for indirekthed.

Samlet vurdering af evidensens kvalitet

For sammenligningen med PomDex er evidensens kvalitet meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

For sammenligningerne med CarDex og PomBorDex kan evidensens kvalitet ikke vurderes.

5.1.4 Effektestimater og vurdering – sammenligning med CarDex

I det følgende beskrives evidensen for IsaPomDex sammenlignet med CarDex.

Det er ikke muligt at foretage sammenlignende analyser, da der ikke findes studier med hverken direkte sammenligning eller en fælles komparator. Sammenligningen med CarDex er derfor narrativ, baseret på data fra ICARIA-MM og ENDEAVOR. Data for overlevelse og PFS vurderes at være umodent, og studiepopulationerne er forskellige, hvilket fagudvalget tager forbehold for i vurderingen.

Tabel 5: data fra ICARIA-MM og ENDEAVOR

	IsaPomDex-armen (ICARIA)	CarDex-armen (ENDEAVOR)
Median OS (mdr. [95 % CI])	Medianen er ikke nået, og data er ikke modne	39,5 (for subgruppen, der har modtaget 2-3 tidligere behandlinger)
Median PFS (mdr. [95 % CI])	11,5 [8,9; 13,9]	18,7 [15,6; i.n.] (9,7 mdr. for subgruppen, der har modtaget 2-3 tidligere behandlinger)
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (andel)	7,2 % (11 af 152 patienter)	25,3 % (117 af 463 patienter)
Livskvalitet	Se tekst	

i.n.: ikke nået

Overlevelse

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *overlevelse* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi behandlingsmålet ved knoglemarvkræft er at sikre længst mulig overlevelse under hensyntagen til patientens livskvalitet. Fagudvalget ønskede effektmålet opgjort som medianoverlevelse, men i tilfælde af at data for overlevelse ikke er modne, ønskede fagudvalget data for PFS som et surrogatmål for overlevelse. PFS anses af den grund for et vigtigt effektmål.

Den mediane overlevelse for CarDex var 39,5 måneder for subpopulationen, der tidligere havde fået 2-3 behandlinger. Da data for median overlevelse med IsaPomDex er umodne, er det ikke muligt at foretage en vurdering af IsaPomDex sammenlignet med CarDex med hensyn til effekten på overlevelse.

Fordi data for overlevelse vurderes at være umodne, inddrages PFS i vurderingen. Den mediane PFS for CarDex var 18,7 måneder. For subgruppen, der har modtaget 2-3 tidligere behandlinger, og som er den population, der bedst svarer til det kliniske spørgsmål, var median-PFS for CarDex-armen 9,7 måneder. Den mediane PFS for IsaPomDex var 11,5 måneder.

På det foreliggende datagrundlag kan værdien af IsaPomDex sammenlignet med CarDex ikke kategoriseres vedr. effektmålet *overlevelse*, jf. Medicinrådets metoder.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Som beskrevet i protokollen belyser effektmålet *behandlingsophør grundet uønskede hændelser* tyngden af bivirkninger, og dermed hvor godt behandlingen tolereres af patienterne. Behandlingsophør er kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi der er begrænsede muligheder for effektiv behandling efterfølgende.

Der var 25 %, der ophørte med CarDex-behandling grundet uønskede hændelser i ENDEAVOR-studiet, og 7 % der ophørte med IsaPomDex-behandling grundet uønskede hændelser i ICARIA-MM-studiet.

Fagudvalget bemærker, at der er stor forskel på den mediane opfølgningstid i studierne (18 måneder for ICARIA-MM og 44 måneder for ENDEAVOR), hvilket gør en sammenligning vanskelig og indebærer en risiko for at underestimere behandlingsophøret for IsaPomDex.

På det foreliggende datagrundlag kan værdien af IsaPomDex sammenlignet med CarDex ikke kategoriseres vedr. effektmålet *behandlingsophør grundet uønskede hændelser*, jf. Medicinrådets metoder.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Bivirkninger gennemgås samlet i afsnit 5.1.7.

Helbredsrelateret livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *livskvalitet* vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi sygdommens symptomer og bivirkninger til behandlingerne kan påvirke patientens livskvalitet. Patienterne er i behandling en stor del af tiden, da der ikke findes kurative behandlingsformer, og en række lægemidler gives kontinuerligt indtil relaps.

Data vedr. livskvalitet er ikke opgjort ens i studierne, og det er derfor ikke muligt at sammenligne resultaterne. I ICARIA-MM rapporteres ikke antal points ændring fra baseline til et givent tidspunkt, men den gennemsnitlige ændring pr. cyklus (0,18 (SD 0,03)). Overordnet set er den helbredsrelaterede livskvalitet dog uændret over 17 cyklusser ved behandling med IsaPomDex, hvor det gennemsnitlige niveau ligger på ca. 60 på en skala fra 0-100, både ved baseline og sidste behandling. For CarDex er den gennemsnitlige baselinescore 61,5 point.

På det foreliggende datagrundlag kan værdien af IsaPomDex sammenlignet med CarDex ikke kategoriseres vedr. effektmålet *livskvalitet*, jf. Medicinrådets metoder.

5.1.5 Effektestimater og vurdering– sammenligning med PomBorDex

I det følgende beskrives evidensen for IsaPomDex sammenlignet med PomBorDex.

Det er ikke muligt at foretage sammenlignende analyser, da der ikke findes studier med hverken direkte sammenligning eller en fælles komparator. Sammenligningen med PomBorDex er derfor narrativ, baseret på data fra ICARIA-MM og OPTIMISMM. Data for overlevelse og for PFS vurderes at være umodent, og studiepopulationerne er forskellige, hvilket fagudvalget tager forbehold for i vurderingen.

Tabel 6: data fra ICARIA-MM og OPTIMISMM

	IsaPomDex-armen (ICARIA)	PomBorDex-armen (OPTIMISMM)
Median OS (mdr. [95 % CI])	Medianen er ikke nået, og data er ikke modne	Medianen er ikke nået, og data er ikke modne
Median PFS (mdr. [95 % CI])	11,5 [8,9; 13,9]	11,2 [6,66; 13,73]
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (andel)	7,2 % (11 af 152 patienter)	11 % (31 af 278 patienter)
Livskvalitet	Se tekst	

Overlevelse

Data for medianoverlevelse er umodne, og det er derfor ikke muligt at foretage en vurdering af IsaPomDex sammenlignet med PomBorDex med hensyn til effekten på overlevelse.

Fordi data for *overlevelse* vurderes at være umodne, inddrages PFS i vurderingen. Den mediane PFS var for PomBorDex 11,2 måneder og for IsaPomDex 11,5 måneder

På det foreliggende datagrundlag kan værdien af IsaPomDex sammenlignet med CarDex ikke kategoriseres vedr. effektmålet *overlevelse*, jf. Medicinrådets metoder.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Som beskrevet i protokollen belyser effektmålet *behandlingsophør grundet uønskede hændelser* tyngden af bivirkninger, og dermed hvor godt behandlingen tolereres af patienterne. Behandlingsophør er kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi der er begrænsede muligheder for effektiv behandling efterfølgende.

Der var 11 % der ophørte med PomBorDex-behandling grundet uønskede hændelser, og 7 % der ophørte med IsaPomDex-behandling grundet uønskede hændelser. Fagudvalget bemærker, at der er forskel på den mediane opfølgningstid i studierne (18 måneder for ICARIA-MM og 26 måneder for OPTIMISMM), hvilket indebærer en risiko for at underestimere behandlingsophør for IsaPomDex.

På det foreliggende datagrundlag kan værdien af IsaPomDex sammenlignet med CarDex ikke kategoriseres vedr. effektmålet *behandlingsophør grundet uønskede hændelser*, jf. Medicinrådets metoder.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Bivirkninger gennemgås samlet i afsnit 5.1.7.

Helbredsrelateret livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi sygdommens symptomer og bivirkninger til behandlingerne kan påvirke patientens livskvalitet. Patienterne er i behandling en stor del af tiden, da der ikke findes kurative behandlingsformer, og en række lægemidler gives kontinuerligt indtil relaps.

Data vedr. livskvalitet er ikke opgjort ens i studierne, og det er derfor ikke muligt at sammenligne resultaterne. I ICARIA-MM rapporteres ikke antal points ændring fra baseline til et givent tidspunkt, men den gennemsnitlige ændring pr. cyklus. Overordnet set er den helbredsrelaterede livskvalitet dog uændret over 17 cyklusser ved behandling med IsaPomDex, hvor det gennemsnitlige niveau ligger på ca. 60 på en skala fra 0-100, både ved baseline og sidste behandling. For PomBorDex er den gennemsnitlige baselinescore 61 point.

På det foreliggende datagrundlag kan værdien af IsaPomDex sammenlignet med CarDex ikke kategoriseres vedr. effektmålet *livskvalitet*, jf. Medicinrådets metoder.

5.1.6 Effektestimer og kategorier – sammenligning med PomDex

Sammenligningen med PomDex baserer sig på en direkte sammenligning, hvilket muliggør en kategorisering, jf. Medicinrådets metode. I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for sammenligningen mellem IsaPomDex og PomDex.

Table 7: Resultater for klinisk spørgsmål 1 og 2: isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason sammenlignet med pomalidomid og dexamethason til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst to behandlinger, og som er refraktære for daratumumab

Effektmål*	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel [95 % CI]	Foreløbig værdi	Forskel [95 % CI]	Foreløbig værdi	
Samlet overlevelse (OS)	Median OS i antal måneder (MKRF: 3 mdr)	Kritisk	<i>Median OS er ikke nået og data er ikke modne</i>	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,68 [0,46-1,02] <i>Data er ikke modne</i>	Ingen dokumenteret merværdi	Kan ikke kategoriseres
	Median PFS i antal måneder (MKRF: 3 mdr)	Vigtigt	5 mdr. <i>Data er ikke modne</i>	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,59 [0,44-0,81] <i>Data er ikke modne</i>	Moderat merværdi	
Behandlingsophør/bivirkninger	Andel patienter der ophører behandlingen pga. uønskede hændelser (MKRF: 10 %-point)	Kritisk	-4,5 %-point [-8,97; -0,03]	Ingen dokumenteret merværdi	RR: 0,57 [0,28; 1,15]	Kan ikke kategoriseres	Ingen dokumenteret merværdi
	Kvalitativ gennemgang af rapporterede bivirkninger	Vigtigt					
Helbredsrelateret livskvalitet	Antal points ændring over tid målt med EORTC QLQ-C30, global health status (MKRF: 10 point)	Vigtigt	0,68 [0,67; 0,69]^	Ingen dokumenteret merværdi			Ingen dokumenteret merværdi
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Kan ikke kategoriseres					
Kvalitet af den samlede evidens		Meget lav					

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.

^ Ændring for hver cyklus, baseret på flexible longitudinal analyses (latent growth modelling: LGM) tilgang

CI = konfidensinterval, HR = hazard ratio, RR = relativ risiko. Grå celle: kan ikke beregnes.

Samlet overlevelse

Data for medianoverlevelse er ikke modne. Der findes ikke noget estimat for absolutte effektforhold, og den foreløbige værdi kan derfor ikke kategoriseres. Den relative effektforhold er estimeret til en HR på 0,68 [0,46-1,02], som vist i tabel 5. Baseret på den relative effektforhold har IsaPomDex foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. overlevelse.

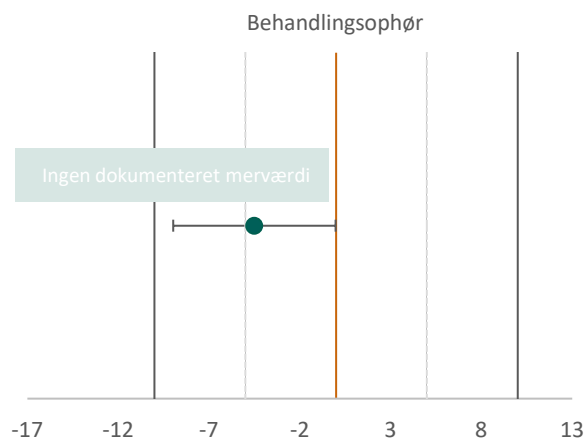
Fordi data for overlevelse vurderes at være umodne, inddrages PFS i vurderingen. Ansøger har angivet den mediane PFS for IsaPomDex til 11,5 måneder [95 % CI 8,9; 13,9] og for PomDex til 6,5 måneder [95 % CI 4,5; 8,3]. Det vurderes dog, at data for median-PFS er ikke modne, især ikke i IsaPomDex-armen, da der er mange censureringer lige før medianen. Punktestimatet for den absolutte effektforhold (5 måneder) afspejler en klinisk relevant effektforhold, men da der ikke findes anerkendte metoder til beregning af konfidensintervaller for forskel i medianer, kan den foreløbige værdi af IsaPomDex ikke kategoriseres vedr. PFS.

Den relative effektforhold er estimeret til en HR på 0,59 [0,44-0,81], som vist i tabel 5. Baseret på den relative effektforhold har IsaPomDex foreløbigt en moderat merværdi vedr. PFS.

Fagudvalget vurderer, at værdien af IsaPomDex ikke kan kategoriseres vedr. effektmålet *samlet overlevelse*, da data er umodne, og de foreløbige data ikke dokumenterer en merværdi. De foreløbige data vedr. PFS kan indikere en merværdi, men data er endnu umodne.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Andelen, der ophørte behandling med IsaPomDex grundet uønskede hændelser, var 7,2 %, mens det for behandling med PomDex var 12,8 %. Punktestimatet for den absolutte effektforhold (-4,5 %-point [-8,97; -0,03]) afspejler ikke en klinisk relevant effektforhold, som illustreret i figur 2. Den øvre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har IsaPomDex foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. behandlingsophør grundet uønskede hændelser.



Figur 1: Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for behandlingsophør grundet uønskede hændelser. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Baseret på den relative effektforhold (RR: 0,57 [0,28; 1,15]) som fremgår af tabel 5, kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres vedr. *behandlingsophør grundet uønskede hændelser*, da konfidensintervallet er meget bredt, og estimatet dermed er meget usikkert.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er dokumenteret en merværdi af IsaPomDex vedr. *behandlingsophør grundet uønskede hændelser*, fordi både den absolutte og den relative forskel indikerer, at der ikke er nogen forskel sammenlignet med PomDex.

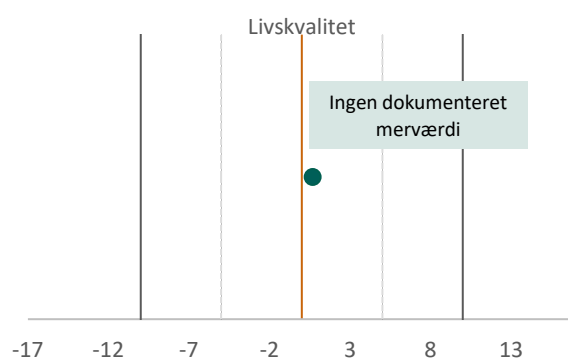
Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Bivirkninger gennemgås samlet i afsnit 5.1.7.

Helbredsrelateret livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *livskvalitet* vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi sygdommens symptomer og bivirkninger til behandlingerne kan påvirke patientens livskvalitet. Patienterne er i behandling en stor del af tiden, da der ikke findes kurative behandlingsformer, og en række lægemidler gives kontinuerligt indtil relaps.

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel (0,68 point [0,67; 0,69]) afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel, som illustreret i figur 3. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har IsaPomDex ingen dokumenteret merværdi vedr. livskvalitet. Fagudvalget bemærker, at tillæg af isatuximab til PomDex ikke øger behandlingsophøret grundet uønskede hændelser.



Figur 2: Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for livskvalitet. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

5.1.7 Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Sammenligning af bivirkninger på tværs af de tre studier er vanskelig pga. de forskellige opfølgningstider og forskelle mellem studiearmene. Oversigt over alle uønskede hændelser, som forekom hos mere end 10 % samt uønskede hændelser grad 3-4, er vist i tabel 7.

Andelen af patienter, som oplever hypertension, er lavere for IsaPomDex end de andre behandlingstyper og særligt i forhold til CarDex (4,6 % vs. 24,8 %). Perifer sensorisk neuropati, som er generende for patienten og kan være irreversibel, er typisk forbundet med bortezomibholdige behandlinger. IsaPomDex er forbundet med en lavere forekomst af perifer sensorisk neuropati end PomBorDex. Behandling med IsaPomDex ser ud til at være forbundet med en lavere andel af patienter, som oplever forstoppelse, træthed, trombocytopeni og muskelkramper sammenlignet med PomBorDex. Behandling med IsaPomDex ser også ud til at være forbundet med en lavere andel af patienter, som oplever træthed sammenlignet med PomDex.

Behandling med IsaPomDex ser ud til at være forbundet med en højere andel af patienter, som oplever infektioner sammenlignet med de øvrige regimer. Andelen af patienter, der oplever diarré, er større sammenlignet med PomDex, men sammenlignelig for CarDex og PomBorDex.

Infusionsreaktioner blev kun rapporteret i IsaPomDex-armen, hvor fire patienter (3 %) havde grad 3 eller 4 infusionsreaktioner. De var reversible og forekom hovedsageligt ved den første infusion. Der blev ikke rapporteret om forsinkede infusionsreaktioner.

Andelen af patienter med hæmatologiske hændelser varierer mellem behandlingerne, med en højere andel af neutropeni forbundet med pomalidomidholdige behandlinger og en lavere andel af trombocytopeni for IsaPomDex og PomDex end CarDex og PomBorDex.

Grad 3-4 behandlingsrelaterede uønskede hændelser blev rapporteret oftere i IsaPomDex-armen ift. PomDex-armen (84,9 % vs. 69,1 %), mens forekomsten af grad 5 var mindre for IsaPomDex sammenlignet med PomDex (7,9 % vs. 9,4 %). Behandlingsvarigheden for IsaPomDex var længere end med PomDex (41 vs. 24 uger), hvilket reflekterer forlænget sygdomskontrol og tolerabel behandling i IsaPomDex-armen.

Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilen for IsaPomDex er håndterbar for både patienter og læger og tilsvarende de tre komparatorregimer.

Tabel 8: alle uønskede hændelser som forekom hos mere end 10 %, samt uønskede hændelser grad 3-4								
	Uønskede hændelser som forekom hos > 10 %, %				GRAD 3-4 HÆNDELSER, %			
	ICARIA-MM		OPTIMISMM	ENDEAVOR	ICARIA-MM		OPTIMISMM	ENDEAVOR
	IsaPomDex	PomDex	PomBorDex	CarDex	IsaPomDex	PomDex	PomBorDex	CarDex
Øvre luftvejsinfektioner	28	17	20,9	20,3	3,3	0,7	i.o.	1,7
Bronkitis	24	8,7	14	16,4	3,3	0,7	i.o.	2,8
Lungebetændelse	20	17	19,1	8,9	16	23	11,5	8,4
Forstoppelse/ obstipation	16	17	36,7	14,7	0	0	2,5	0,4
Diarré	26	19,5	33,8	30,9	2	0,7	7,2	3,9
Neutropeni	47	34	46,8	5,4	46	32	41,7	2,4
Febril neutropeni	11,8	2,0	i.o.	i.o.	11,8	2,0	3,0	i.o.
Trombocytopeni	13	12	36,7	20,5	12	12	27,3	8,9
Anæmi	i.o.	i.o.	28,4	39,3	i.o.	i.o.	14	16,4
Lymfopeni	i.o.	i.o.	i.o.	5,6	i.o.	i.o.	4,3	4,8
Leukopeni	i.o.	i.o.	11,5	i.o.	i.o.	i.o.	5,4	1,1
Perifer sensorisk neuropati	7,2	6	47,8	5,8	0,7	0	8,3	0,2
Hypertension	4,6	5,4	6,5	24,8	1,3	2	2,9	14,5
Hjertesygdom	i.o.	i.o.	22,7	i.o.	i.o.	i.o.	1,1	2,6
Lungeemboli	i.o.	i.o.	4	1,9	i.o.	i.o.	4	1,9
Træthed (Fatigue)	17	22	37,1	29,4	3,9	0	8,3	6,7
Muskelkramper	9,2	10	18,6	9,4	0	0	i.o.	i.o.

i.o: ikke opgivet

6 Andre overvejelser

I protokollen har fagudvalget anmodet om informationer, der kan belyse en vurdering af, hvorvidt og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt.

Ansøger har svaret følgende:

”IsaPomDex er en ny behandlingsmulighed forbundet med en fordelagtig effektprofil og en håndterbar sikkerhedsprofil for patienter, der har fået mindst to tidligere behandlinger. Baseret på data fra ICARIA-MM af efterfølgende behandling ved udtrædelse af studiet behandles en mindre andel patienter med daratumumab efter IsaPomDex sammenlignet med PomDex. På nuværende datagrundlag er det ikke muligt at estimere behandlingens længde og effekten på efterfølgende behandlingslinjer. Konsekvenserne af indførelsen af IsaPomDex, som en ny behandlingsmulighed, på efterfølgende behandlingslinjer er ukendte med hensyn til type, længde og forventet effekt. Hertil kommer, at den meget individualiserede behandling gør en sådan vurdering vanskelig.”

Fagudvalget er enig i ansøgers betragtninger.

I protokollen har fagudvalget bedt ansøger redegøre for, hvorvidt der er dokumentation for effekt af isatuximab efter behandling med daratumumab, fordi refraktæritet for daratumumab er et eksklusionskriterie i det kliniske studie ICARIA-MM.

Ansøger har svaret følgende:

”Der er ikke identificeret kliniske studier eller real-world studier, der undersøger effekten af behandling med IsaPomDex eller isatuximab efter daratumumab, dog har fase 1 studiet TCD14079 Part B rapporteret respons data for syv patienter tidligere behandlet med daratumumab og daratumumab-refraktære. Fem ud af syv patienter havde stabil sygdom (71 %), én ud af syv var ikke evaluérbar (14 %), én patient havde partiel respons (14 %) og én patient havde ’Overall response rate (\geq PR) (14 %) [18].”

Fagudvalget konkluderer, at der ikke er dokumentation for effekt af isatuximab efter behandling med daratumumab.

6.1.1 Fagudvalgets konklusion

Komparator CarDex

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason sammenlignet med carfilzomib og dexamethason til patienter med knoglemarvskræft, der tidligere har modtaget mindst to behandlinger, **ikke kan kategoriseres**, jævnfør Medicinrådets metoder, da datagrundlaget ikke giver mulighed for at sammenligne de to behandlinger.

Fagudvalget bemærker, at patienterne, der blev behandlet med IsaPomDex er senere i behandlingsforløbet og dermed forventeligt vil have dårligere behandlingsrespons. Fagudvalget vurderer, at de foreliggende data indikerer, at IsaPomDex samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end CarDex.

Komparator PomBorDex

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason sammenlignet med pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason til patienter med knoglemarvskræft, der tidligere har modtaget mindst to behandlinger, **ikke kan kategoriseres**, jævnfør Medicinrådets metoder, da datagrundlaget ikke giver mulighed for at sammenligne de to behandlinger.

Fagudvalget bemærker, at patienterne, der blev behandlet med IsaPomDex er senere i behandlingsforløbet og dermed forventeligt vil have dårligere behandlingsrespons. Fagudvalget vurderer, at de foreliggende data indikerer, at IsaPomDex samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end PomBorDex.

Komparator PomDex

Fagudvalget vurderer, at isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason sammenlignet med pomalidomid og dexamethason til patienter med knoglemarvskræft, der tidligere har modtaget mindst to behandlinger, **ikke kan kategoriseres**.

Fagudvalget vurderer, at IsaPomDex samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end PomDex, fordi de foreliggende data indikerer længere PFS. Dog er data umodne, og der er ingen forskel vurderet på de foreløbige data for overlevelse. Fagudvalget bemærker, at der ikke sker en forværring af livskvaliteten ved at give isatuximab i tillæg til PomDex, hvilket også afspejles i, at der ikke ses en forskel i andelen, der ophører behandling grundet uønskede hændelser. Dermed vurderer fagudvalget, at isatuximab er veltolereret.

Samlet konklusion

IsaPomDex er indiceret til patienter, der tidligere har modtaget mindst to behandlinger. De fleste af disse patienter vil have fået daratumumab indtil progression som en af deres tidligere behandlinger og dermed være refraktære over for daratumumab.

Da der ikke foreligger data for populationen, der er refraktære for daratumumab, kan fagudvalget ikke udtale sig om effekten af IsaPomDex for denne patientgruppe. Der findes ingen evidens for effekt af behandling med isatuximab efter behandling med daratumumab.

Vurderingen omhandler dermed kun den patientgruppe der når 3. linje uden at være refraktære overfor daratumumab. Fagudvalget estimerer, at det drejer sig om ca. 10-20 patienter årligt.

For patienter, som ikke tidligere er behandlet med daratumumab kan effekten af IsaPomDex ikke kategoriseres sammenlignet med komparatorerne på det foreliggende datagrundlag. Fagudvalget vurderer, at IsaPomDex ikke er dårligere end komparatorerne. I sammenligningen med PomDex indikerer data en forlænget PFS, dog med forbehold for umodne data. Bivirkningsmæssigt vurderer fagudvalget, at IsaPomDex er veltolereret.

7 Relation til behandlingsvejledning

Medicinrådet er i gang med at udarbejde en behandlingsvejledning, hvor 3.-linjebehandlinger til patienter med knoglemarvskræft, herunder IsaPomDex, vil blive vurderet.

8 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. Raab MS, Cavo M, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *Br J Haematol.* 2016;175(1):66–76.
6. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia.* 2012;26(1):149–57.
7. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2018;379(19):1811–22.
8. Komarova NL, Boland CR. Cancer: calculated treatment. *Nature.* 2013;499(7458):291–2.
9. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10214):2096–107.
10. Dimopoulos MA, Leleu X, Moreau P, Richardson PG, Liberati AM, Harrison SJ, et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis. *Leukemia.* 2020;
11. 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.
12. Weisel K, Dimopoulos M, Moreau P, Yagci M, Larocca A, Kanate AS, et al. Health-related quality-of-life results from the phase 3 OPTIMISMM study: pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(8):1850–9.
13. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): A randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016;17(1):27–38.
14. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng W-J, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):1327–37.
15. Moreau P, Joshua D, Chng W-J, Palumbo A, Goldschmidt H, Hájek R, et al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia.* 2017;31(1):115–22.
16. Orłowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Ludwig H, Oriol A, Chng WJ, et al. Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety,

and Subgroups. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019;19(8):522-530.e1.

17. Ludwig H, Moreau P, Dimopoulos MA, Mateos M-V, Kaiser M, Hajek R, et al. Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. Blood Cancer J. 2019;9(3):23.
18. European Medicines Agency E. Sarclisa: EPAR - Product information. 2019. s. 167–72.

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende knoglemarvskræft (myelomatose)

Formand	Indstillet af
Ulf Christian Frølund Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Sjælland
Medlemmer	Udpeget af
Asta Svirskaitė Overlæge	Region Nordjylland
Anja Klostergaard Konstitueret overlæge	Region Midtjylland
Per Trøllund Pedersen Specialeansvarlig overlæge	Region Syddanmark
Carsten Helleberg Overlæge	Region Hovedstaden
Lisbeth Egeskov Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Lise Heimark Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Anne Kærsgaard Mylin Overlæge, ph.d.	Dansk Myelomatose Studiegruppe
Jennifer A. F. Andresen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Tonny Studsgaard Pedersen Overlæge, klinisk lektor	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
--

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	21. oktober 2020	Godkendt af Medicinrådet.

11 Bilag 1: Evidensens kvalitet

11.1 Cochrane, risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved Cochranes RoB 2.0 assessment tool.

ICARIA-MM. NCT02990338

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomiseringen blev gennemført vha. interactive response technology. Tildelingen af interventionsgruppe var skjult, indtil randomiseringen var gennemført.
Effekt af tildeling til intervention	OS/PFS: lav Behandlingsophør: forbehold Livskvalitet: høj	Når patienter ikke er blindede for interventionen, er der risiko for, at patienternes præferencer påvirker rapporteringen af livskvalitet, samt i hvilken grad bivirkninger/uønskede hændelser rapporteret og tolereres inden eventuelt behandlingsophør. For disse to effektmål er der derfor risiko for bias. For OS og PFS vurderes den manglende blinding ikke at have betydning.
Manglende data for effektmål	OS/PFS/ Behandlingsophør: lav Livskvalitet: forbehold	For livskvalitet var der stigende andel af manglende data hen over behandlingsserierne – ved endt behandling er rapporteret data for 56 ud af 137 i Isa-gruppen og for 74 ud af 134 i komparatorgruppen. Da PFS-data tyder på, at det går patienterne i Isa-gruppen bedre, ville man antage, at der var livskvalitetsdata for flere i denne gruppe end i komparatorgruppen – men det er omvendt. Derfor tyder det ikke på, at de manglende data for livskvalitet skyldes effekten af behandlingerne.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	PFS-data blev vurderet af en uafhængig komité. Det antages, at denne er blindet, selv om det ikke fremgår eksplicit.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater der rapporteres	OS/PFS/ Behandlingsophør: lav Livskvalitet: forbehold	De oprindelige sekundære effektmål er løst defineret på clinicaltrials.gov, og de rapporterede er mere specifikke (og er ændret på datoen for første resultater). Det kan tyde på selektion af data. I denne sammenhæng gælder det for livskvalitet.
Overordnet risiko for bias	Lav	Selv om der for livskvalitet og behandlingsophør er nogle forhold, som giver risiko for bias, vurderes det, at studiet samlet set har lav risiko for bias.

OPTIMISMM. NCT01734928

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomiseringen blev gennemført vha. interactive response technology.
Effekt af tildeling til intervention	OS/PFS: lav Behandlingsophør: forbehold Livskvalitet: høj	Når patienter ikke er blindede for interventionen, er der risiko for at patienternes præferencer påvirker rapporteringen af livskvalitet, samt i hvilken grad bivirkninger/uønskede hændelser rapporteret og tolereres inden eventuelt behandlingsophør. For disse to effektmål er der derfor risiko for bias. For OS og PFS vurderes den manglende blinding ikke at have betydning.
Manglende data for effektmål	Lav	
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	PFS-data blev vurderet af en uafhængig komité. Det antages, at denne er blindet, selv om det ikke fremgår eksplicit.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater der rapporteres	Lav	Protokol og analyseplan ikke tilgængelig. Ud fra oplysninger på clinicaltrials.gov er der ikke ændret på outcomes fra den oprindelige protokol. Outcomes er opgjort efter gængse metoder indenfor området, derfor vurderes risikoen for bias at være lav.
Overordnet risiko for bias	Lav	Selv om der for livskvalitet og behandlingsophør er nogle forhold, som giver risiko for bias, vurderes det, at studiet samlet set har lav risiko for bias.

ENDEAVOR. NCT01568866

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomiseringen blev gennemført vha. interactive response technology.
Effekt af tildeling til intervention	OS/PFS: lav Behandlingsophør: forbehold	Når patienter ikke er blindede for interventionen, er der risiko for at patienternes præferencer påvirker i hvilken grad bivirkninger/uønskede hændelser rapporteret og tolereres inden eventuelt behandlingsophør. For dette effektmål er der derfor risiko for bias. For OS og PFS vurderes den manglende blinding ikke at have betydning.
Manglende data for effektmål	Lav	
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Effektmål blev opgjort af en uafhængig review komite.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater der rapporteres	Lav	Protokol og analyseplan ikke tilgængelig. Ud fra oplysninger på clinicaltrials.gov er der ikke ændret på det primære outcome. Der er ingen oplysninger om oprindelige sekundære outcomes. Outcomes er imidlertid opgjort efter gængse metoder indenfor området, derfor vurderes risikoen for bias at være lav.
Overordnet risiko for bias	Lav	Selv om der for behandlingsophør er nogle forhold, som giver risiko for bias, vurderes det at studiet samlet set har lav risiko for bias.

11.2 GRADE-profil

GRADE-profil for sammenligningen mellem IsaPomDex og PomDex (ICARIA-MM-studiet)

Antal studier	Studie design	Risk of bias	Kvalitetsvurdering				Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Vigtighed
			Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	IsaPomDex	PomDex	Relativ [95 % CI]	Absolut [95 % CI]		
Overlevelse, median (måneder)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Meget alvorlig ^b	Alvorlig ^c	Data er umodne	154	153	0,68 [0,46; 1,02]	-	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Progressionsfri overlevelse, median (måneder)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Meget alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Data er umodne	154	153	0,59 [0,44; 0,81]	-	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (andel som ophører, %)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Meget alvorlig ^b	Alvorlig ^c	Ingen	152	149	0,57 [0,28-1,15]	-4,5 point [-8,97; -0,03]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Livskvalitet, EORTC QLQ-30 (ændring fra baseline, point)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Meget alvorlig ^b	-	Ingen	130	135	-	-	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
Kvalitet af den samlede evidens			MEGET LAV ^d									
<p><i>CI: Konfidensinterval; HR: Hazard ratio; RR: Relativ risiko</i></p> <p><i>a: Der er kun data fra ét studie. Derfor nedgraderes ét niveau for inkonsistens.</i></p> <p><i>b: Evidensen er indirekte, fordi studiepopulationen ikke tidligere er behandlet med daratumumab. Dette vil være tilfældet for de fleste patienter i dansk praksis, når de skal behandles i 3. linje.</i></p> <p><i>c: Der er et bredt konfidensinterval, hvilket indikerer stor usikkerhed om estimatet. Derfor nedgraderes ét niveau for unøjagtighed.</i></p> <p><i>d: Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.</i></p>												

Ansøgning for vurdering af Sarclisa (isatuximab) i kombination med pomalidomid og dexamethason til behandling af patienter med knoglemarvskræft der tidligere har modtaget mindst to behandlinger

Indhold

1	Basisinformation.....	4
2	Forkortelser	5
3	Opsummering	6
4	Litteratursøgning	8
4.1	Relevante studier.....	9
4.2	Karakteristika af inkluderede studier	11
4.2.1	ICARIA-MM	11
4.2.2	OPTIMISMM	15
4.2.3	ENDEAVOR.....	18
5	Kliniske spørgsmål 1	21
5.1	Præsentation af relevante studier.....	21
5.1.1	Studiekarakteristika	22
5.1.2	Patientkarakteristika	23
5.1.3	Rapporterede effektmål	24
5.2	Resultater per studie	26
5.2.1	ICARIA-MM	26
5.2.2	OPTIMISMM	29
5.2.3	ENDEAVOR.....	30
5.3	Sammenlignende analyser	32
5.3.1	Median overlevelse (OS).....	32
5.3.2	Progressionsfri overlevelse (PFS).....	34
5.3.3	Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	35
5.3.4	Kvalitativ gennemgang af bivirkninger	35
5.3.5	Livskvalitet	37
5.3.6	Konklusion på kliniske spørgsmål 1	38
6	Kliniske spørgsmål 2	40
6.1	Præsentation af relevante studier.....	40
6.1.1	Studiekarakteristika	40
6.1.2	Patientkarakteristika	41

6.1.3	Rapporterede effektmål	41
6.2	Resultater per studie	43
6.2.1	ICARIA-MM	43
6.3	Sammenlignende analyser	46
6.3.1	Median overlevelse (OS).....	46
6.3.2	Progressionsfri overlevelse (PFS).....	46
6.3.3	Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	46
6.3.4	Kvalitativ gennemgang af bivirkninger	47
6.3.5	Livskvalitet	49
6.3.6	Konklusion på kliniske spørgsmål 2	49
7	Andre overvejelser	50
8	Konklusion	51
9	References	53
10	Appendix.....	55
10.1	Litteratursøgningsresultater.....	55
10.1.1	MEDLINE	55
10.1.2	CENTRAL (Via Cochrane central)	55
10.2	Artikler vurderet på fuldtekstniveau	56
10.3	Resultater per studie	59
10.3.1	Resultater for ICARIA-MM	59
10.3.2	Resultater for ENDEAVOR.....	60
10.3.3	Resultater for OPTIMISMM	61
10.4	Resultater per PICO	62

1 Basisinformation

TABEL 1 KONTAKT INFORMATION

Navn	Jesper Kofoed Damm
Titel	Medical Advisor
Ansvarsområde	Medical Affairs
Telefon	+45 23679594
E-mail	Jesper.Damm@sanofi.com
Navn	Birgitte Fyhn
Titel	Head of Market Access
Ansvarsområde	Økonomi og forhandling
Telefon	+45 24886032
E-mail	Birgitte.Fyhn@sanofi.com

TABEL 2 OVERSIGT AF LÆGEMIDLET

Handelsnavn	Sarclisa
Generisk navn	Isatuximab
Markedsføringsindehaver i Danmark	Sanofi
ATC-kode	L01XC38
Farmakoterapeutisk gruppe	Monoklonalt antistof
Aktivt stof	Isatuximab
Lægemedelform	Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).
Virkningsmekanisme	Isatuximab er et IgG1 monoklonalt antistof der binder til en specifik ekstracellulær epitop af CD38, og derved udløser flere mekanismer medførende celledød af tumorceller med CD38 ekspresion.
Doseringsregime	Den anbefalede dosis af isatuximab er 10 mg/kg dag 1, 8, 15 og 22 i cyklus 1, og dag 1 og 15 i efterfølgende cyklusser. Hver behandlingscyklus består af 28 dage. Behandling fortsættes indtil progression eller ikke-acceptabel toksicitet.
Terapeutisk indikation relevant for vurdering (som defineret af det Europæiske Lægemedelagentur, EMA)	Isatuximab er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose (MM), som tidligere har fået mindst to behandlinger, inklusive lenalidomid og en proteasomhæmmer (PI), og som har udvist sygdomsprogression under den sidste behandling.
Andre godkendte terapeutiske indikationer	Nej
Vil udlevering være forbeholdt hospitaler?	Ja
Kombinationsterapi og/eller co-medicinering	IsaPomDex (Isatuximab + pomalidomid + dexamethason)

	Isatuximab på dag 1, 8, 15 og 22 i cyklus 1, og dag 1 og 15 i efterfølgende cyklusser i kombination med pomalidomid dag 1 og 21 samt dexamethason på dag 1, 8, 15 og 22.
Pakning – types, størrelse/antal enheder og koncentrationer	Et hætteglas med 5 ml indeholder 100 mg isatuximab. Et hætteglas med 25 ml indeholder 500 mg isatuximab.
Orphan drug betegnelse?	Nej

2 Forkortelser

CarDex	Carfilzomib og dexamethason
PomBorDex	Pomalidomid, bortezomib og dexamethason
PomDex	Pomalidomid og dexamethason
PFS	Progression-free survival
OS	Overall survival
HR	Hazard ratio
CI	Konfidensinterval
RR	Risk ratio
QoL	Livskvalitet
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment report
ECOG	Eastern cooperative oncology group
i.v	Intravenøs
MM	Myelomatose
ORR	Overall responsrate
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
CTCAE	The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
ITT	Intention-to-treat
i.o.	Ikke oplyst
IMiD	Immunmodulerende stof
PI	Proteasomhæmmer
p.o.	Per oral
s.c.	Subkutan
ITC	Indirekte sammenligning

3 Opsummering

Nuværende standardbehandling ved relaps af knoglemarvskræft er ikke kurativ, så ud over forlænget overlevelse er målet med behandlingen at give patienterne længst mulige perioder med lav sygdomsbyrde og bedst mulig livskvalitet. Behandlingen er oftest en kombination af flere lægemidler, som angriber kræftcellerne på forskellige måder. Ved andet behandlingskrævende relaps, dvs. når patienten har modtaget mindst to tidligere behandlinger, vil behandlingsvalget typisk være CarDex (carfilzomib og dexamethason), PomBorDex (pomalidomid, bortezomib og dexamethason) eller PomDex (pomalidomid og dexamethason).

Behandlingsvalget foretages i samråd mellem læge og patient under hensyntagen til effekt af tidligere behandling, bivirkninger til tidligere behandlinger, alment funktionsniveau (performance status), komorbiditet og patientpræferencer, herunder antallet af behandlingsfremmøder. Der tages også hensyn til eventuel manglende respons overfor lægemidler, der er indgået i tidligere behandlinger.

Medicinrådets protokol opdeler de kliniske spørgsmål efter refraktæritet overfor daratumumab. Da refraktæritet overfor daratumumab var et eksklusionskriterie i ICARIA-MM studiet er det ikke muligt at udarbejde subgruppeanalyser for patienter der er daratumumab refraktære. Den systematiske litteratursøgning identificerede ikke studier, der undersøger IsaPomDex i daratumumab refraktære patienter. Alle analyser til besvarelse af begge kliniske spørgsmål for IsaPomDex er derfor baseret på ITT-populationen fra ICARIA-MM studiet.

Evidensbasen for de sammenlignende analyser er baseret på 3 studier publiceret i 9 publikationer. En stor grad af heterogenitet blev observeret på tværs af studierne, særligt i sammenligningerne med PomBorDex og CarDex, i baselinekarakteristik og opfølgningstid.

Overlevelse

Den relative OS effektforskel mellem IsaPomDex og PomDex (HR=0,68 [95% CI: 0,46-1,02]) fra ICARIA-MM studiet indikerer en overlevelsesgevinst ved IsaPomDex med forbehold for umodne OS data. Median PFS var signifikant bedre for IsaPomDex-armen end PomDex-armen (HR=0,596 [95% CI: 0,44-0,81]).

Effekten af IsaPomDex kan ikke sammenlignes kvantitativt med PomBorDex og CarDex. Der kan dog ved narrativ sammenligning og naiv visuel inspektion af Kaplan-Meier kurverne fra ENDEAVOR og OPTIMISMM antages at effekten, som minimum, er ligeværdig og sandsynligvis bedre end komparatorregimerne.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Sammenlignet med PomDex er IsaPomDex forbundet med en mindre andel af patienter der ophører behandling grundet uønskede hændelser (RR=0,57 (95% CI: 0,28-1,15)), dog er forskellen ikke statistisk signifikant.

Forskellene i andele patienter, der ophører behandling grundet uønskede hændelser, kan ikke sammenlignes kvantitativt mellem IsaPomDex og PomBorDex eller CarDex. Der kan dog ved narrativ sammenligning af resultaterne fra ENDEAVOR og OPTIMISMM antages at effekten, som minimum, er ligeværdig og sandsynligvis bedre end komparatorregimerne.

Livskvalitet

På grund af manglende data, forskellige spørgeskemaer og forskelle i rapporterede data er det ikke muligt at sammenligne QoL-data kvantitativt for IsaPomDex mod PomBorDex og CarDex. Livskvalitetsdata for IsaPomDex indikerer en bedre effekt for IsaPomDex sammenlignet med PomDex.

ICARIA-MM studiet har demonstreret at bivirkningsprofilen for IsaPomDex er tolerabel og håndterbar. Behandlingsvarigheden af IsaPomDex-armen var længere end med PomDex (41 vs. 24 uger), hvilket reflekterer forlænget sygdomskontrol og tolerabel behandling i IsaPomDex-armen.

Bivirkninger

Sammenligningen på tværs af de tre studier er vanskelig pga. de forskellige opfølgningstider, og forskelle mellem studiearmene.

Andelen af patienter med hæmatologiske hændelser er høj, men sammenlignelige for de fire behandlingstyper. Andelen af patienter med grad 3-4 lymfopeni er ikke rapporteret for IsaPomDex.

Andelen af patienter, som oplever hypertension, er lavere for IsaPomDex end de andre behandlingstyper, og særligt i forhold til CarDex (4,6% vs. 24,8%). Perifer sensorisk neuropati, som er generende for patienten og kan være irreversibel, er typisk forbundet med bortezomibholdige behandlinger. IsaPomDex er forbundet med en lavere forekomst af perifer sensorisk neuropati end de andre behandlingstyper. Behandling med IsaPomDex ser ud til at være forbundet med en lavere andel af patienter, som oplever forstoppelse, træthed, trombocytopeni og muskelkramper sammenlignet med CarDex og PomBorDex.

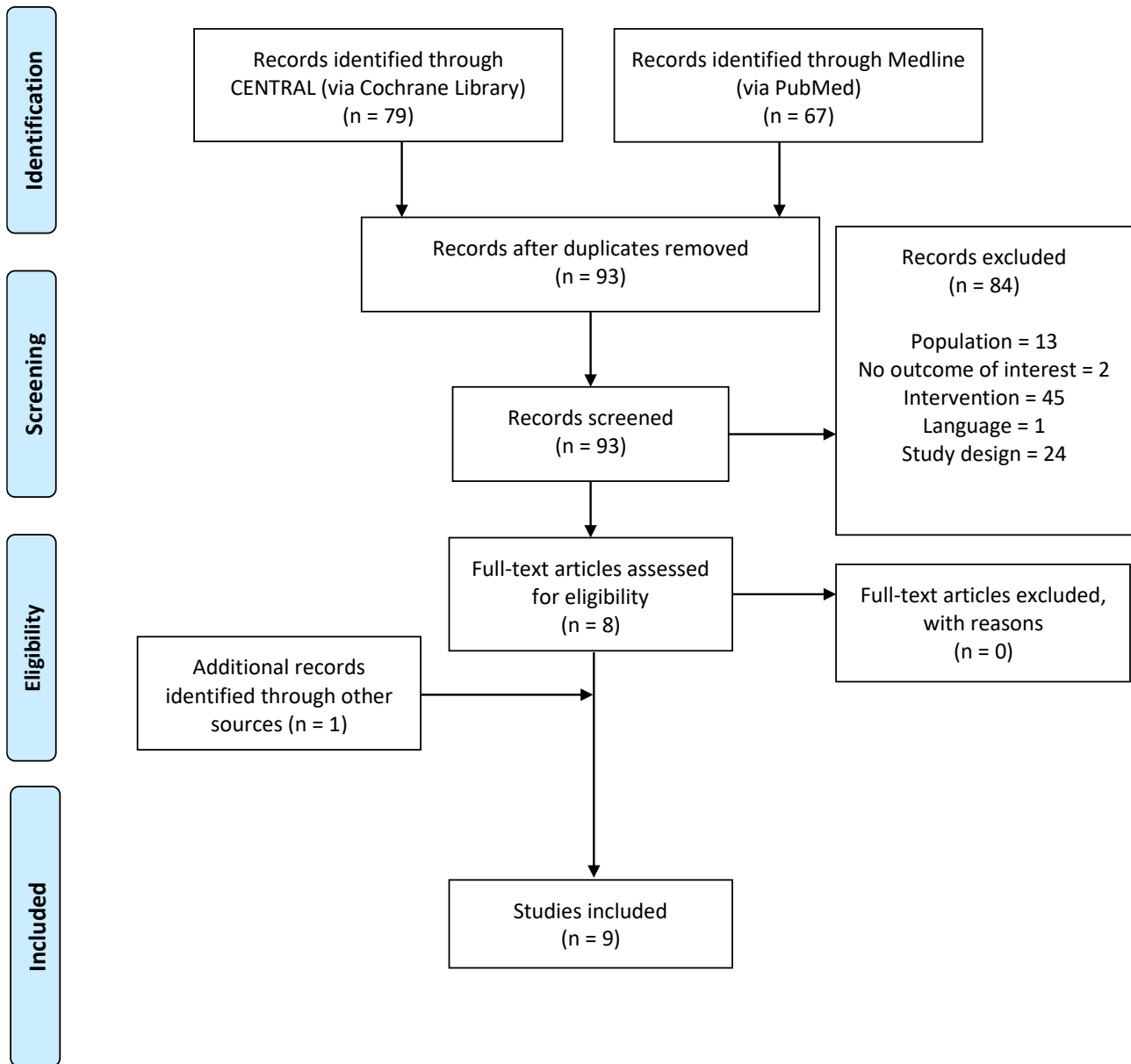
Generelt er bivirkningsprofilen for IsaPomDex favorabel, og tilsvarende ikke dårligere end de tre komparatorregimer.

4 Litteratursøgning

En systematisk litteratursøgning blev foretaget for at identificere relevante publikationer til at besvare det kliniske spørgsmål 1: ” *Hvilken værdi har isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason sammenlignet med eksisterende standardbehandling til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst to behandlinger, og som er refraktære for daratumumab?*”

Baseret på søgestrengene beskrevet i Medicinrådets protokol blev en systematisk litteratursøgning foretaget i databaserne CENTRAL (via Cochrane Library) og MEDLINE (via PubMed) d. 16.06.2020. Resultaterne af søgningerne er illustreret i Tabel A 1 og Tabel A 2. Inklusions- og eksklusionskriterierne anvendt i de systematiske søgninger var baseret på PICO, beskrevet i protokollen.

Den systematiske litteratursøgning identificerede i alt 146 publikationer, hvoraf 67 publikationer blev identificeret via PubMed og 79 via Cochrane Central. I alt blev 53 duplikater fjernet, og 93 publikationer blev vurderet relevante til screening på titel- og abstraktniveau. To reviewere screenede uafhængigt publikationerne for inklusion på titel- og abstraktniveau. Screeningen resulterede i eksklusion af 84 publikationer. Otte publikationer blev inkluderet i anden screening på fuldtekstniveau og én publikation blev identificeret gennem andre kilder. Alle ni publikationer blev vurderet relevante (Tabel A 3)

FIGUR 1 LITTERATURSELEKTION ILLUSTRERET VIA PRISMA DIAGRAM


Til at besvare det kliniske spørgsmål 2 "Hvilken værdi har isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason sammenlignet med eksisterende standardbehandling til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst to behandlinger?" anvendes ICARIA-MM studiet(1), som specificeret i protokollen. Der er derfor ikke foretaget en systematisk litteratursøgning for klinisk spørgsmål 2, da Medicinrådet vurderer at ICARIA-MM er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare sammenligningen mellem IsaPomDex og PomDex.

4.1 Relevante studier

De ni publikationer identificeret via den systematiske litteratursøgning rapporterer data for i alt tre studier, og danner, sammen med EMAs European Public Assessment Report (EPAR) for isatuximab (Sarclisa), pomalidomid (Imnovid) og carfilzomib (Kyprolis) evidensgrundlaget for denne ansøgning.

Reference (titel, forfatter, tidsskrift, år)	Navn på kliniske forsøg	NCT nummer	Studiedatoer (start og forventede afslutningsdato)	Anvendes til klinisk spørgsmål:
Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study, Attal, Lancet, 2019 (1)	ICARIA-MM	NCT02990338	December 22, 2016 - marts 2021	1 og 2
Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis, Dimopoulos, Leukemia, 2020(2)				
Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial, Richardson, Lancet Oncol, 2019(3)	OPTIMISMM	NCT01734928	Januar 2013- maj 2022	2
Health-related quality-of-life results from the phase 3 OPTIMISMM study: pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma, Weisel, Leuk Lymphoma, 2020(4)				
Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open label, multicentre study, Dimopoulos, Lancet Oncol., 2016(5)	ENDEAVOR	NCT01568866	Juni 2012 – februar 2018	2
Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial, Dimopoulos, Lancet Oncol., 2017(6)				
Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study, Moreau, Leukemia, 2017(7)				
Carfilzomib-Dexamethasone vs Bortezomib-Dexamethasone in				

Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups, Orłowski, Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2019(8)				
Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: Carfilzomib dexamethasone vs bortezomib dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma, Ludwig, Blood Cancer J, 2019(9)				

4.2 Karakteristika af inkluderede studier

Karakteristika for de tre inkluderede studier præsenteres i dette afsnit. Studierne beskrives yderligere i afsnit 5.

4.2.1 ICARIA-MM

Karakteristika

ICARIA-MM studiet er et prospektivt, multicenter, multinationalt, randomiseret, open-label, parallel gruppe, fase 3 studie der evaluerer effekten af IsaPomDex sammenlignet med PomDex. Median opfølgningstid for fase 3 studiets er 11,56 måneder for IsaPomDex armen og 11,73 måneder for PomDex armen.(1)

IsaPomDex blev administreret som Isatuximab 10mg / kg IV på dag 1, 8, 15 og 22 i cyklus 1, derefter på dag 1 og 15 for efterfølgende cykler, i kombination med oral pomalidomid 4 mg på dag 1 til 21 af hver 28 dages cyklus, og oral eller IV dexamethason 40 mg (eller 20 mg til patienter ≥ 75 år) dag 1, 8, 15 og 22. PomDex blev administreret som oral pomalidomid 4 mg på dag 1 til 21 af hver 28 dages cyklus, og oral eller IV dexamethason 40 mg (eller 20 mg for patienter ≥ 75 år) på dag 1, 8, 15 og 22.

Analyser af primært (PFS) og sekundære effektmål (OS) blev lavet i ITT-populationen.

Population

Patienter i ICARIA-MM havde modtaget mindst 2 foregående behandlingslinjer, hvoraf lenalidomid og en proteasomhæmmer (bortezomib, carfilzomib or ixazomib) var inkluderet, enten alene eller i kombination. Patienterne var refraktære overfor deres seneste behandlingslinjer og enten refraktære overfor lenalidomid og en proteasomhæmmer eller havde haft progression under seks måneder efter behandling med lenalidomid eller en proteasomhæmmer. Patienter blev ekskluderet hvis de var refraktære overfor tidligere behandlinger med en anti-CD38 behandling f.eks. daratumumab. I IsaPomDex-armen var én patient tidligere behandlet med daratumumab.

TABEL 3 STUDIEKARAKTERISTIK AF ICARIA-MM

Navn på kliniske forsøg	ICARIA-MM
NCT-nummer	NCT02990338

Formål	Det primære formål med studiet var at sammenligne effekt, sikkerhed og farmakokinetik af Isatuximab i kombination med pomalidomid + lav dosis dexamethason imod pomalidomid + lav dosis dexamethason i patienter med refraktær MM på mindst 2 foregående behandlingslinjer, hvor lenalidomid og en proteasomhæmmer er inkluderet. Det primære endepunkt var PFS, de sekundære endepunkter var overall respons rate (ORR) og overall survival (OS)
Publikation(er) – titel, forfatter, tidsskrift, år	Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study, Attal et al., Lancet, 2019(1) Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis, Dimopoulos, Leukemia, 2020(2)
Studietype og design	ICARIA-MM var et prospektivt, multicenter, multinational, lodtræknings, open-label, parallel gruppe, 2-arms studie der evaluerede effekt af IsaPomDex sammenlignet med PomDex for behandling af patienter med refraktær eller relaps og refraktær MM der har modtaget mindst 2 foregående behandlingslinjer, hvoraf lenalidomid og en proteasomhæmmer er inkluderet, enten alene eller i kombination, som har demonstreret sygdomsprogression ≤ 60 dage fra færdiggørelse af foregående behandling.
Opfølgningstid	Median opfølgningstid for fase 3 studiets var 11,56 måneder for IsaPomDex-armen og 11,73 måneder for PomDex-armen
Population (inklusion- and eksklusionskriterier)	Inklusionskriterier: <ul style="list-style-type: none"> - Mindst 18 år gamle - Dokumenterede MM diagnose med dokumentation af målelig sygdom (serum M protein $\geq 0,5$ g per dL og/eller urin M protein ≥ 200 mg pr. 24 timer) - ≥ 2 foregående anti-myelom behandlingslinjer med ≥ 2 følgende cyklusser af lenalidomid med en proteasomhæmmer (bortezomib, carfilzomib or ixazomib) alene eller i kombination. - Fejlet behandling med lenalidomid og en proteasomhæmmer (bortezomib, carfilzomib eller ixazomib) alene eller i kombination. - Progression ≤ 60 dage af endt forløb af foregående terapi. Eksklusionskriterier <ul style="list-style-type: none"> - Primær refraktære MM patienter (patienter der aldrig har opnået et minimalt respons med foregående behandlinger) - Sygdom der kun kan måles med Frie L-kæder - Refraktær til foregående anti-CD38 mAb behandling - Foregående pomalidomid terapi og foregående allogene hæmatopoetisk stamcelletransplantation med aktivt graft-versus-host komplikation (alle grader eller/og været på immunsupprimerende behandling inden for sidste 2 måneder) - Afhængig af dagligt forbrug af kortikosteroider (svarende til ≥ 10mg / dag af prednison) i mere end 7 dage (inhalationskortikoid ikke inkluderet) - Kendt med HIV eller hepatitis A, B eller C aktiv infektion - Kreatininudskillelse på < 30 mL / min - ECOG status > 2 - Allogene hæmatopoetisk stamcelletransplantation med aktivt-graft-versus-host komplikation (alle grader eller/og været på immunsupprimerende behandling inden for sidste 2 måneder)
Intervention	IsaPomDex-arm (N = 154): isatuximab 10mg / kg IV på dag 1, 8, 15 og 22 i cyklus 1, derefter på dag 1 og 15 for efterfølgende cykler, i kombination med oral pomalidomid

	<p>4 mg på dag 1 til 21 af hver 28 dages cyklus, og oral eller IV dexamethason 40 mg (eller 20 mg til patienter ≥ 75 år) dag 1, 8, 15 og 22</p> <p>PomDex (N = 153): Oral pomalidomid 4 mg på dag 1 til 21 af hver 28 dages cyklus, og oral eller IV dexamethason 40 mg (eller 20 mg for patienter ≥ 75 år) på dag 1, 8, 15 og 22</p>																																																																																																								
Baseline karakteristika	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>IsaPomDex (n=154)</th> <th>PomDex (n=153)</th> <th>ITT (n=307)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alder</td> <td>68,0 (36- 83)</td> <td>66.0 (41- 86)</td> <td>67 (36-86)</td> </tr> <tr> <td>Alder pr. gruppe</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><65</td> <td>54 (35.1)</td> <td>70 (45.8)</td> <td>124 (40.4)</td> </tr> <tr> <td>65-75</td> <td>68 (44,2)</td> <td>54 (35,3)</td> <td>122 (39,7)</td> </tr> <tr> <td>≥ 75</td> <td>32 (20,8)</td> <td>29 (19,0)</td> <td>61 (19,9)</td> </tr> <tr> <td>ISS stadiet ved diagnose (n (%))</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Stadie 1</td> <td>36 (23,4)</td> <td>41 (26,8)</td> <td>77 (25,1)</td> </tr> <tr> <td>Stadie 2</td> <td>49 (31,8)</td> <td>48 (31,4)</td> <td>97 (31,6)</td> </tr> <tr> <td>Stadie 3</td> <td>42 (27,3)</td> <td>44 (28,8)</td> <td>86 (28,0)</td> </tr> <tr> <td>Cytogenetisk risiko ved baseline</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Høj</td> <td>24 (15,6)</td> <td>36 (23,5)</td> <td>60 (19,5)</td> </tr> <tr> <td>standard</td> <td>103 (66,9)</td> <td>78 (51,0)</td> <td>181 (59,0)</td> </tr> <tr> <td>manglende</td> <td>27 (17,5)</td> <td>39 (25,5)</td> <td>66 (21,5)</td> </tr> <tr> <td>Renal funktion (eGFR)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CrCl <60 mL/min/1,73 m² [n(%)]</td> <td>54/140 (38,6)</td> <td>47/141 (33,3)</td> <td>104/287 (36,2)</td> </tr> <tr> <td>Kendt med astma/KOL</td> <td>6</td> <td>6</td> <td>33 (10,7)</td> </tr> <tr> <td>Tidligere behandlingslinjer</td> <td>3,00 (2,0-11,0)</td> <td>3,00 (2,0-10,0)</td> <td>3 (2,0-11,0)</td> </tr> <tr> <td>Tidligere ASCT, n(%)</td> <td>83 (53,9)</td> <td>90 (58,8)</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>Patienter der er refraktære, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Immunmodulerende behandling</td> <td>147 (95,5)</td> <td>144 (94,1)</td> <td>291 (94,8)</td> </tr> <tr> <td>Lenalidomid</td> <td>144 (93,5)</td> <td>140 (91,5)</td> <td>284 (92,5)</td> </tr> <tr> <td>Proteasomhæmmer</td> <td>118 (76,6)</td> <td>115 (75,2)</td> <td>233 (75,9)</td> </tr> <tr> <td>Immunmodulerende behandling + proteasomhæmmer</td> <td>113 (73,4)</td> <td>110 (71,9)</td> <td>223 (72,6)</td> </tr> <tr> <td>Refraktære til foregående linje</td> <td>97,4%</td> <td>98,7%</td> <td>98,0%</td> </tr> <tr> <td>Lenalidomidrefraktær ved sidste linje</td> <td>60,4%</td> <td>57,5%</td> <td>NR</td> </tr> </tbody> </table>		IsaPomDex (n=154)	PomDex (n=153)	ITT (n=307)	Alder	68,0 (36- 83)	66.0 (41- 86)	67 (36-86)	Alder pr. gruppe				<65	54 (35.1)	70 (45.8)	124 (40.4)	65-75	68 (44,2)	54 (35,3)	122 (39,7)	≥ 75	32 (20,8)	29 (19,0)	61 (19,9)	ISS stadiet ved diagnose (n (%))				Stadie 1	36 (23,4)	41 (26,8)	77 (25,1)	Stadie 2	49 (31,8)	48 (31,4)	97 (31,6)	Stadie 3	42 (27,3)	44 (28,8)	86 (28,0)	Cytogenetisk risiko ved baseline				Høj	24 (15,6)	36 (23,5)	60 (19,5)	standard	103 (66,9)	78 (51,0)	181 (59,0)	manglende	27 (17,5)	39 (25,5)	66 (21,5)	Renal funktion (eGFR)				CrCl <60 mL/min/1,73 m ² [n(%)]	54/140 (38,6)	47/141 (33,3)	104/287 (36,2)	Kendt med astma/KOL	6	6	33 (10,7)	Tidligere behandlingslinjer	3,00 (2,0-11,0)	3,00 (2,0-10,0)	3 (2,0-11,0)	Tidligere ASCT, n(%)	83 (53,9)	90 (58,8)	NR	Patienter der er refraktære, n (%)				Immunmodulerende behandling	147 (95,5)	144 (94,1)	291 (94,8)	Lenalidomid	144 (93,5)	140 (91,5)	284 (92,5)	Proteasomhæmmer	118 (76,6)	115 (75,2)	233 (75,9)	Immunmodulerende behandling + proteasomhæmmer	113 (73,4)	110 (71,9)	223 (72,6)	Refraktære til foregående linje	97,4%	98,7%	98,0%	Lenalidomidrefraktær ved sidste linje	60,4%	57,5%	NR
	IsaPomDex (n=154)	PomDex (n=153)	ITT (n=307)																																																																																																						
Alder	68,0 (36- 83)	66.0 (41- 86)	67 (36-86)																																																																																																						
Alder pr. gruppe																																																																																																									
<65	54 (35.1)	70 (45.8)	124 (40.4)																																																																																																						
65-75	68 (44,2)	54 (35,3)	122 (39,7)																																																																																																						
≥ 75	32 (20,8)	29 (19,0)	61 (19,9)																																																																																																						
ISS stadiet ved diagnose (n (%))																																																																																																									
Stadie 1	36 (23,4)	41 (26,8)	77 (25,1)																																																																																																						
Stadie 2	49 (31,8)	48 (31,4)	97 (31,6)																																																																																																						
Stadie 3	42 (27,3)	44 (28,8)	86 (28,0)																																																																																																						
Cytogenetisk risiko ved baseline																																																																																																									
Høj	24 (15,6)	36 (23,5)	60 (19,5)																																																																																																						
standard	103 (66,9)	78 (51,0)	181 (59,0)																																																																																																						
manglende	27 (17,5)	39 (25,5)	66 (21,5)																																																																																																						
Renal funktion (eGFR)																																																																																																									
CrCl <60 mL/min/1,73 m ² [n(%)]	54/140 (38,6)	47/141 (33,3)	104/287 (36,2)																																																																																																						
Kendt med astma/KOL	6	6	33 (10,7)																																																																																																						
Tidligere behandlingslinjer	3,00 (2,0-11,0)	3,00 (2,0-10,0)	3 (2,0-11,0)																																																																																																						
Tidligere ASCT, n(%)	83 (53,9)	90 (58,8)	NR																																																																																																						
Patienter der er refraktære, n (%)																																																																																																									
Immunmodulerende behandling	147 (95,5)	144 (94,1)	291 (94,8)																																																																																																						
Lenalidomid	144 (93,5)	140 (91,5)	284 (92,5)																																																																																																						
Proteasomhæmmer	118 (76,6)	115 (75,2)	233 (75,9)																																																																																																						
Immunmodulerende behandling + proteasomhæmmer	113 (73,4)	110 (71,9)	223 (72,6)																																																																																																						
Refraktære til foregående linje	97,4%	98,7%	98,0%																																																																																																						
Lenalidomidrefraktær ved sidste linje	60,4%	57,5%	NR																																																																																																						
Primære og sekundære endepunkter	<p>Det primære endepunkt var PFS, defineret som tid fra randomisering til første dato for dokumenteret progression eller død, vurderet af en uafhængig komite. De vigtigste sekundære endepunkter var andelen af patienter der opnåede et objektivi respons og OS. Yderligere sekundære endepunkter var ORR, varighed af respons, tid til sygdomsprogression, livskvalitet og safety.</p>																																																																																																								
Analysemetoder	<p>Alle effektanalyser blev foretaget på intention-to-treat populationen. PFS og OS blev analyseret med Kaplan-Meier metoden. Hazard ratioer blev estimeret ved hjælp af en stratificeret Cox proportional-hazards model, og begge grupper blev sammenlignet ved hjælp af en one-sided log-rank test stratificeret af tidligere behandlingslinjer og</p>																																																																																																								

	<p>alder. Antallet af patienter der opnåede respons blev sammenlignet ved hjælp af en stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel test. Analyse af øvrige endemål var kun deskriptive. Alle analyser af safety blev foretaget på alle patienter som modtog minimum en dosis isatuximab.</p> <p>Respons og sygdomsprogression blev bestemt af en uafhængig responskomite baseret ud fra kriterierne fra International Myeloma Working Group. Uønskede hændelser blev klassificeret ud fra The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.03. Vurdering af livskvalitet (QoL) inkluderede Global Health Status Score of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 (EORTC QLQ-C30) spørgeskema.</p>																																																																																																														
Subgruppeanalyser	<p>Præspecificerede subgruppeanalyser blev foretaget af Dimopoulos <i>et al.</i> 2020(2) i patienter med nedsat nyrefunktion og alder.</p> <p>Baseline karakteristik</p> <table border="1" data-bbox="488 689 1385 1760"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">eGFR <60 mL/min/1.73 m²</th> <th colspan="2">eGFR ≥60 mL/min/1.73 m²</th> </tr> <tr> <th></th> <th>IsaPomDex (n=55)</th> <th>PomDex (n=49)</th> <th>IsaPomDex (n=55)</th> <th>PomDex (n=49)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alder</td> <td>71,0 (39- 83)</td> <td>67,0 (41-86)</td> <td>66.0 (36- 82)</td> <td>64 (41-81)</td> </tr> <tr> <td>Alder pr. gruppe</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><65</td> <td>15 (27.3)</td> <td>18 (36.7)</td> <td>34 (39.1)</td> <td>49 (51.0)</td> </tr> <tr> <td>65-75</td> <td>21 (38.2)</td> <td>16 (32.7)</td> <td>42 (48.3)</td> <td>35 (36.5)</td> </tr> <tr> <td>≥75</td> <td>19 (34.5)</td> <td>15 (30.6)</td> <td>11 (12.6)</td> <td>12 (12.5)</td> </tr> <tr> <td>ISS stadiet ved diagnose (n (%))</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Stadie 1</td> <td>7 (12.7)</td> <td>9 (18.4)</td> <td>27 (31.0)</td> <td>29 (30.2)</td> </tr> <tr> <td>Stadie 2</td> <td>14 (25.5)</td> <td>15 (30.6)</td> <td>30 (34.5)</td> <td>30 (31.3)</td> </tr> <tr> <td>Stadie 3</td> <td>23 (41.8)</td> <td>19 (38.8)</td> <td>16 (18.4)</td> <td>24 (25.0)</td> </tr> <tr> <td>Cytogenetisk risiko ved baseline</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Høj</td> <td>9 (16.4)</td> <td>11 (22.4)</td> <td>11 (12.6)</td> <td>22 (22.9)</td> </tr> <tr> <td>Standard</td> <td>36 (65.5)</td> <td>29 (59.2)</td> <td>63 (72.4)</td> <td>47 (49.0)</td> </tr> <tr> <td>Manglende</td> <td>10 (18.2)</td> <td>9 (18.4)</td> <td>13 (14.9)</td> <td>27 (28.1)</td> </tr> <tr> <td>Tidligere behandlingslinjer</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Patienter der er refraktære, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Immunmodulerende behandling</td> <td>52 (94.5)</td> <td>44 (89.8)</td> <td>83 (95.4)</td> <td>92 (95.8)</td> </tr> <tr> <td>Lenalidomid</td> <td>51 (92.7)</td> <td>42 (85.7)</td> <td>81 (93.1)</td> <td>90 (93.8)</td> </tr> <tr> <td>Proteasomhæmmer</td> <td>41 (74.5)</td> <td>42 (85.7)</td> <td>70 (80.5)</td> <td>69 (71.9)</td> </tr> <tr> <td>Lenalidomid + proteasomhæmmer</td> <td>39 (70.9)</td> <td>37 (75.5)</td> <td>65 (74.7)</td> <td>66 (68.8)</td> </tr> <tr> <td>Lenalidomidrefraktær ved sidste linje</td> <td>35 (63.6)</td> <td>22 (44.9)</td> <td>48 (55.2)</td> <td>59 (61.5)</td> </tr> </tbody> </table>		eGFR <60 mL/min/1.73 m ²		eGFR ≥60 mL/min/1.73 m ²			IsaPomDex (n=55)	PomDex (n=49)	IsaPomDex (n=55)	PomDex (n=49)	Alder	71,0 (39- 83)	67,0 (41-86)	66.0 (36- 82)	64 (41-81)	Alder pr. gruppe					<65	15 (27.3)	18 (36.7)	34 (39.1)	49 (51.0)	65-75	21 (38.2)	16 (32.7)	42 (48.3)	35 (36.5)	≥75	19 (34.5)	15 (30.6)	11 (12.6)	12 (12.5)	ISS stadiet ved diagnose (n (%))					Stadie 1	7 (12.7)	9 (18.4)	27 (31.0)	29 (30.2)	Stadie 2	14 (25.5)	15 (30.6)	30 (34.5)	30 (31.3)	Stadie 3	23 (41.8)	19 (38.8)	16 (18.4)	24 (25.0)	Cytogenetisk risiko ved baseline					Høj	9 (16.4)	11 (22.4)	11 (12.6)	22 (22.9)	Standard	36 (65.5)	29 (59.2)	63 (72.4)	47 (49.0)	Manglende	10 (18.2)	9 (18.4)	13 (14.9)	27 (28.1)	Tidligere behandlingslinjer					Patienter der er refraktære, n (%)					Immunmodulerende behandling	52 (94.5)	44 (89.8)	83 (95.4)	92 (95.8)	Lenalidomid	51 (92.7)	42 (85.7)	81 (93.1)	90 (93.8)	Proteasomhæmmer	41 (74.5)	42 (85.7)	70 (80.5)	69 (71.9)	Lenalidomid + proteasomhæmmer	39 (70.9)	37 (75.5)	65 (74.7)	66 (68.8)	Lenalidomidrefraktær ved sidste linje	35 (63.6)	22 (44.9)	48 (55.2)	59 (61.5)
	eGFR <60 mL/min/1.73 m ²		eGFR ≥60 mL/min/1.73 m ²																																																																																																												
	IsaPomDex (n=55)	PomDex (n=49)	IsaPomDex (n=55)	PomDex (n=49)																																																																																																											
Alder	71,0 (39- 83)	67,0 (41-86)	66.0 (36- 82)	64 (41-81)																																																																																																											
Alder pr. gruppe																																																																																																															
<65	15 (27.3)	18 (36.7)	34 (39.1)	49 (51.0)																																																																																																											
65-75	21 (38.2)	16 (32.7)	42 (48.3)	35 (36.5)																																																																																																											
≥75	19 (34.5)	15 (30.6)	11 (12.6)	12 (12.5)																																																																																																											
ISS stadiet ved diagnose (n (%))																																																																																																															
Stadie 1	7 (12.7)	9 (18.4)	27 (31.0)	29 (30.2)																																																																																																											
Stadie 2	14 (25.5)	15 (30.6)	30 (34.5)	30 (31.3)																																																																																																											
Stadie 3	23 (41.8)	19 (38.8)	16 (18.4)	24 (25.0)																																																																																																											
Cytogenetisk risiko ved baseline																																																																																																															
Høj	9 (16.4)	11 (22.4)	11 (12.6)	22 (22.9)																																																																																																											
Standard	36 (65.5)	29 (59.2)	63 (72.4)	47 (49.0)																																																																																																											
Manglende	10 (18.2)	9 (18.4)	13 (14.9)	27 (28.1)																																																																																																											
Tidligere behandlingslinjer																																																																																																															
Patienter der er refraktære, n (%)																																																																																																															
Immunmodulerende behandling	52 (94.5)	44 (89.8)	83 (95.4)	92 (95.8)																																																																																																											
Lenalidomid	51 (92.7)	42 (85.7)	81 (93.1)	90 (93.8)																																																																																																											
Proteasomhæmmer	41 (74.5)	42 (85.7)	70 (80.5)	69 (71.9)																																																																																																											
Lenalidomid + proteasomhæmmer	39 (70.9)	37 (75.5)	65 (74.7)	66 (68.8)																																																																																																											
Lenalidomidrefraktær ved sidste linje	35 (63.6)	22 (44.9)	48 (55.2)	59 (61.5)																																																																																																											

4.2.2 OPTIMISMM

Karakteristika

Studiet er et ublindt randomiseret fase 3-studie, som sammenligner effekten af PomBorDex (281 patienter) med effekten af BorDex (278 patienter). Den mediane opfølgningstid er 15,9 måneder for PFS og 26,2 måneder for overlevelse(11).

PomBorDex blev administreret indtil progression:

- Pomalidomid 4 mg (anbefalet startdosis) p.o. på dag 1-14 i gentagne 21-dages serier til progression.
- Bortezomib 1,3 mg/m² i.v. eller s.c. på dag 1, 4, 8 og 11 i serie 1-8. Fra serie 9 og frem gives bortezomib 1,3 mg/m² s.c. på dag 1 og 8.
- Dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i serie 1-8. Fra serie 9 og frem gives dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 8, og 9.

BorDex blev administreret som i interventionsarmen. Bortezomib blev administreret intravenøst indtil en protokolændring, hvorefter det kunne administreres enten intravenøst eller subkutant. 15 patienter i PomBorDex-armen fik bortezomib i.v., og 4 skiftede til s.c. efter protokolændringen. I BorDex-armen fik 19 patienter bortezomib i.v., hvoraf 4 skiftede til s.c. efter protokolændringen. Analyser af primært (PFS) og sekundære effektmål (OS) blev lavet i ITT-populationen.

Population

Det var et inklusionskriterie, at patienterne tidligere var behandlet med lenalidomid i mindst to serier, og de kunne være lenalidomidrefraktære. Patienterne kunne være behandlet med og være refraktære overfor bortezomib. Baselinekarakteristika er overordnet set ligeligt fordelt i de to arme.

Patientpopulationen adskiller sig fra populationen i det kliniske spørgsmål, idet patienterne er tidligere i deres behandlingsforløb, og 40% kun har modtaget én tidligere behandling.

I studiet er der en høj andel af lenalidomidrefraktære patienter (71%), og blot 13% er refraktære overfor en proteasomhæmmer.

For PFS er der data for subgruppen af patienter, der tidligere har modtaget mindst to tidligere behandlinger. Denne subgruppe må antages at afspejle den danske behandlingspraksis bedst. Derfor er data fra denne subgruppe inkluderet i vurderingen, hvor det er muligt, for således at besvare det kliniske spørgsmål bedst.

TABEL 4 STUDIEKARAKTERISTIK AF OPTIMISMM

Navn på kliniske forsøg	OPTIMISMM
NCT-nummer	NCT01734928
Formål	Det primære formål med studiet var at sammenligne effekt og sikkerheden af PomBorDex imod BorDex i patienter med MM efter relaps eller refraktær sygdom som har modtaget lenalidomid. Det primære endepunkt var PFS, de sekundære endepunkter var overall survival (OS), overall respons rate (ORR), varighed af respons og bivirkninger
Publikation(er) – titel, forfatter, tidsskrift, år	Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial, Richardson, The Lancet, 2019.(3)

	Health-related quality-of-life results from the phase 3 OPTIMISM study: pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma, Weisel, Leukemia & Lymphoma, 2020(4)																																								
Studietype og design	Studiet var et fase 3, multicenter, open-label, randomiseret og ublindet studie.																																								
Opfølgningstid	Længste opfølgningstid var 26,2 mdr.(3,11)																																								
Population (inklusion- og eksklusionskriterier)	<p>Inklusionskriterier omfattede:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 1 tidligere behandlinger men ikke mere end 3 foregående anti-myelom regimer - behandling med lenalidomid i mindst to serier, og de kunne være lenalidomidrefraktære. - Patienterne kunne være behandlet med og være refraktære overfor bortezomib <p>Eksklusionskriterier omfattede</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dokumenterede progressiv sygdom under behandling eller inden for 60 dage af sidste dosis fra behandling med bortezomib under et 2 gange ugeligt dosis regiment med 1.3 mg/m² - Hæmoglobin <8 g/dL (<4.0 mmol/L) - Tidligere behandling med pomalidomid. 																																								
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> - Pomalidomid 4 mg (anbefalet startdosis) p.o. på dag 1-14 i gentagne 21-dages serier til progression. - Bortezomib 1,3 mg/m² i.v. eller s.c. på dag 1, 4, 8 og 11 i serie 1-8. Fra serie 9 og frem gives bortezomib 1,3 mg/m² s.c. på dag 1 og 8. - Dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i serie 1-8. Fra serie 9 og frem gives dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 8, og 9. <p>BorDex blev administreret som i interventionsarmen. Bortezomib blev administreret intravenøst indtil en protokolændring, hvorefter det kunne administreres enten intravenøst eller subkutant. 15 patienter i PomBorDex-armen fik bortezomib i.v., og 4 skiftede til s.c. efter protokolændringen. I BorDex-armen fik 19 patienter bortezomib i.v., hvoraf 4 skiftede til s.c. efter protokolændringen. Analyser af primært (PFS) og sekundære effektmål (OS) blev lavet i ITT-populationen</p>																																								
Baseline karakteristika	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PomBorDex (n=281)</th> <th>BorDex (n=278)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Medianalder, år</td> <td>67 (60–73)</td> <td>68 (59–73)</td> </tr> <tr> <td>Alder over 65 år</td> <td>158 (56%)</td> <td>158 (57%)</td> </tr> <tr> <td>Tid siden diagnose, år (median)</td> <td>4,0 (2,6–6,5)</td> <td>4,3 (2,5–6,4)</td> </tr> <tr> <td>Tidligere HDT/STS, %</td> <td>161 (57%)</td> <td>163 (59%)</td> </tr> <tr> <td>Antal tidligere behandlinger</td> <td>2 (1–2)</td> <td>2 (1–2)</td> </tr> <tr> <td>Tidligere ≥ 2 behandlinger</td> <td>170 (61%)</td> <td>163 (58%)</td> </tr> <tr> <td>Tidligere behandling med lenalidomid</td> <td>281 (100%)</td> <td>278 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Lenalidomidrefraktæritet</td> <td>200 (71%)</td> <td>191 (69%)</td> </tr> <tr> <td>Proteasomhæmmerrefraktæritet</td> <td>37 (13%)</td> <td>37 (13%)</td> </tr> <tr> <td>ECOG performancestatus 0*</td> <td>149 (53%)</td> <td>137 (49%)</td> </tr> <tr> <td>Højrisiko cytogenetik</td> <td>61 (22%)</td> <td>49 (18%)</td> </tr> <tr> <td>Kreatinin clearance ≥ 60 mL/min</td> <td>190 (68%)</td> <td>202 (73%)</td> </tr> </tbody> </table>			PomBorDex (n=281)	BorDex (n=278)	Medianalder, år	67 (60–73)	68 (59–73)	Alder over 65 år	158 (56%)	158 (57%)	Tid siden diagnose, år (median)	4,0 (2,6–6,5)	4,3 (2,5–6,4)	Tidligere HDT/STS, %	161 (57%)	163 (59%)	Antal tidligere behandlinger	2 (1–2)	2 (1–2)	Tidligere ≥ 2 behandlinger	170 (61%)	163 (58%)	Tidligere behandling med lenalidomid	281 (100%)	278 (100%)	Lenalidomidrefraktæritet	200 (71%)	191 (69%)	Proteasomhæmmerrefraktæritet	37 (13%)	37 (13%)	ECOG performancestatus 0*	149 (53%)	137 (49%)	Højrisiko cytogenetik	61 (22%)	49 (18%)	Kreatinin clearance ≥ 60 mL/min	190 (68%)	202 (73%)
	PomBorDex (n=281)	BorDex (n=278)																																							
Medianalder, år	67 (60–73)	68 (59–73)																																							
Alder over 65 år	158 (56%)	158 (57%)																																							
Tid siden diagnose, år (median)	4,0 (2,6–6,5)	4,3 (2,5–6,4)																																							
Tidligere HDT/STS, %	161 (57%)	163 (59%)																																							
Antal tidligere behandlinger	2 (1–2)	2 (1–2)																																							
Tidligere ≥ 2 behandlinger	170 (61%)	163 (58%)																																							
Tidligere behandling med lenalidomid	281 (100%)	278 (100%)																																							
Lenalidomidrefraktæritet	200 (71%)	191 (69%)																																							
Proteasomhæmmerrefraktæritet	37 (13%)	37 (13%)																																							
ECOG performancestatus 0*	149 (53%)	137 (49%)																																							
Højrisiko cytogenetik	61 (22%)	49 (18%)																																							
Kreatinin clearance ≥ 60 mL/min	190 (68%)	202 (73%)																																							
Primære og sekundære endepunkter	<p>Primære endepunkt var PFS</p> <p>Sekundære endepunkter var: OS, ORR, Sikkerhed</p>																																								

Analysemetoder	Primære, sekundære og eksplorative effektmål blev analyseret på baggrund af ITT populationen. Sikkerhed blev analyseret på baggrund af safety populationen. Kaplan-Meier metoden blev anvendt til at estimere tid-til-event effektmål (PFS og OS). Effektestimerne blev sammenlignet ved en tosidet stratificeret log-rank test og hazard ratioen estimeret med en stratificeret Cox proportional-hazards model.
Subgruppeanalyser	Studiet inkluderede flere præspecificerede subgruppeanalyser oplistet herunder: <ul style="list-style-type: none">• Alder (≤ 75, > 75, ≤ 65 og > 65)• Baseline ECOG PS (0 eller 1-2)• Højrisiko cytogenetik (ja/nej)• Tidligere linjer af behandlinger (1, > 1, 2 eller > 2)• Refraktær overfor lenalidomid i sidste lenalidomid indeholdende regime (ja/nej)• Refraktær overfor sidste behandling

4.2.3 ENDEAVOR

Karakteristika

ENDEAVOR er et ublindat randomiseret fase 3-studie, som sammenligner effekten af CarDex (464 patienter) med effekten af BorDex (465 patienter). CarDex administreres i serier a 21 dage indtil progression:

CarDex administreres i serier a 21 dage indtil progression:

- Carfilzomib 20 mg/m² i.v. på dag 1 og 2 i serie 1. 56 mg/m² på dag 8, 9, 15, og 16 i serie 1. 56 mg/m² på dag 1, 2, 8, 9, 15, og 16 fra serie 2.
- Dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23.

BorDex administreres i serier a 21 dage indtil progression:

- Bortezomib 1,3 mg/m² i.v. eller s.c. på dag 1, 4, 8 og 11.
- Dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12.

Analysen af effekt (PFS, OS) blev lavet i ITT-populationen, og analysen af sikkerhed blev lavet i safetypopulationen.

Population

De inkluderede patienter skulle have dokumenteret partielt respons på mindst én tidligere behandling. Tidligere behandling kunne inkludere en proteasomhæmmer (carfilzomib eller bortezomib), hvis de havde opnået mindst partielt respons på den behandling, ikke var ophørt pga. toksicitet og ikke havde modtaget behandling med en proteasomhæmmer i mindst seks måneder før inklusion i studiet. Myokardieinfarkt eller klasse 3 eller 4 hjertesvigt (ifølge New York Heart Association) indenfor de seneste fire måneder var et eksklusionskriterie i studiet. Baselinekarakteristika er overordnet set ligeligt fordelt i de to arme.

Patientpopulationen adskiller sig fra populationen defineret i de kliniske spørgsmåls, idet kun 38% tidligere er behandlet med lenalidomid, og kun 50% tidligere har modtaget 2-3 behandlinger. I ICARIA-MM og OPTIMISMM er 100% tidligere behandlet med lenalidomid, og hhv. 100% og 60% af patienterne i de to studier har fået to eller flere tidligere behandlinger. Patienterne i den samlede patientpopulation i ENDEAVOR er dermed tidligere i deres behandlingsforløb end patientpopulationen i ICARIA-MM. I overensstemmelse hermed er andelen af patienter, der er refraktære overfor lenalidomid og/eller en proteasomhæmmer, væsentlig mindre i ENDEAVOR end i de to andre studier.

I ENDEAVOR er der publicerede subgruppeanalyser for subgruppen, der har modtaget 2-3 behandlinger inklusive lenalidomid. Denne subgruppe må antages at afspejle den danske behandlingspraksis bedst. Derfor er data fra denne subgruppe inkluderet i vurderingen hvor det er muligt for således at besvare det kliniske spørgsmål bedst. Hvorvidt subgruppen var prædefineret, er uklart.

TABEL 5 STUDIEKARAKTERISTIK AF ENDEAVOR

Navn på kliniske forsøg	ENDEAVOR
NCT-nummer	NCT01568866
Formål	Det primære formål med studiet var at sammenligne effekt og sikkerheden af CarDex imod BorDex i patienter med MM efter relaps eller refraktær sygdom som har modtaget lenalidomid. Det primære endepunkt var PFS, de sekundære endepunkter

	var overall survival (OS), overall response rate (ORR), varighed af respons og bivirkninger																								
Publikation(er) – titel, forfatter, tidsskrift, år	<p>Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open label, multicentre study, Dimopoulos, NEJM, 2018(5).</p> <p>Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial, Dimopoulos, Lancet Oncol., 2017(6)</p> <p>Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study, Moreau et al., Leukemia, 2017(7).</p> <p>Carfilzomib-Dexamethasone vs Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups, Orłowski, Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, 2019(8).</p> <p>Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: Carfilzomib dexamethasone vs bortezomib dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma, Ludwig, Blood Cancer J., 2019(12).</p>																								
Studietype og design	Studiet er et fase 3, randomiseret, open-label og ublindt studie.																								
Opfølgningstid	Længste opfølgningstid er 44,3 mdr.																								
Population (inklusion- and eksklusionskriterier)	<p>Inklusionskriterier omfattede:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MM med relaps eller progression ved studie start - 1-3 tidligere behandlinger imod MM - Dokumenteret partielt respons på mindst 1 foregående behandling <p>Eksklusionskriterier omfattede:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MM af IgM subtype - Glykokortikoid behandling (prednison >30 mg/dag eller tilsvarende) inden for 14 dage af randomisering - Kemoterapibehandling med godkendte eller eksperimentelle anticancer medikamenter indenfor 21 dage fra randomisering 																								
Intervention	<p>CarDex administreres i serier a 21 dage indtil progression:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carfilzomib 20 mg/m² i.v. på dag 1 og 2 i serie 1. 56 mg/m² på dag 8, 9, 15, og 16 i serie 1. 56 mg/m² på dag 1, 2, 8, 9, 15, og 16 fra serie 2. - Dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23. <p>BorDex administreres i serier a 21 dage indtil progression:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bortezomib 1,3 mg/m² i.v. eller s.c. på dag 1, 4, 8 og 11. - Dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12. 																								
Baseline karakteristika	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>CarDex</th> <th>BorDex</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Medianalder, år</td> <td>65 (60–71)</td> <td>65 (58–72)</td> </tr> <tr> <td>Alder over 65 år</td> <td>210 (45%)</td> <td>223 (48%)</td> </tr> <tr> <td>Tid siden diagnose, år (median)</td> <td></td> <td>3,7 år</td> </tr> <tr> <td>Tidligere HDT/STS, %</td> <td>266 (57%)</td> <td>272 (59%)</td> </tr> <tr> <td>Tidligere ≥ 2 behandlinger</td> <td>236 (51%)</td> <td>233 (50%)</td> </tr> <tr> <td>Tidligere behandling med lenalidomid, %</td> <td>177 (38%)</td> <td>177 (38%)</td> </tr> <tr> <td>Proteasomhæmmerrefraktæritet, %</td> <td>3,2% (bortezomib)</td> <td>4,1% (bortezomib)</td> </tr> </tbody> </table>		CarDex	BorDex	Medianalder, år	65 (60–71)	65 (58–72)	Alder over 65 år	210 (45%)	223 (48%)	Tid siden diagnose, år (median)		3,7 år	Tidligere HDT/STS, %	266 (57%)	272 (59%)	Tidligere ≥ 2 behandlinger	236 (51%)	233 (50%)	Tidligere behandling med lenalidomid, %	177 (38%)	177 (38%)	Proteasomhæmmerrefraktæritet, %	3,2% (bortezomib)	4,1% (bortezomib)
	CarDex	BorDex																							
Medianalder, år	65 (60–71)	65 (58–72)																							
Alder over 65 år	210 (45%)	223 (48%)																							
Tid siden diagnose, år (median)		3,7 år																							
Tidligere HDT/STS, %	266 (57%)	272 (59%)																							
Tidligere ≥ 2 behandlinger	236 (51%)	233 (50%)																							
Tidligere behandling med lenalidomid, %	177 (38%)	177 (38%)																							
Proteasomhæmmerrefraktæritet, %	3,2% (bortezomib)	4,1% (bortezomib)																							

	ECOG performancestatus 0*	221 (48%)	232 (50%)
	Højrisiko cytogenetik, %	97 (21%)	113 (24%)
	Kreatinin clearance \geq 60 mL/min	82% (\geq 50 mL/min)	79% (\geq 50 mL/min)
Primære og sekundære endepunkter	Primære endepunkt var PFS. Sekundære endepunkter var OS, ORR, responsvarighed, andel af patienter med \geq grad 2 perifær neuropati og sikkerhed.		
Analysemetoder	Primære, sekundære og eksplorative effektmål blev analyseret på baggrund af ITT populationen. Sikkerhed blev analyseret på baggrund af safety populationen. Kaplan–Meier metoden blev anvendt til at estimere tid-til-event effektmål. Effektestimerne blev sammenlignet ved en tosidet stratificeret log-rank test og hazard ratioen estimeret med en stratificeret Cox proportional-hazards model.		
Subgruppeanalyser	Subgruppeanalyser for subgruppen, der har modtaget 2-3 behandlinger inklusive lenalidomid er inkluderet da denne subgruppe antages at afspejle den danske behandlingspraksis bedst		

5 Kliniske spørgsmål 1

Hvilken værdi har isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason sammenlignet med eksisterende standardbehandling til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst to behandlinger, og som er refraktære for daratumumab?

Behandlingen ved relaps af knoglemarvskræft er medicinsk. Behandlingen er oftest en kombination af flere lægemidler, som angriber kræftcellerne på forskellige måder. Behandlingen er ikke kurativ, så ud over forlænget overlevelse er målet med behandlingen at give patienterne længst mulige perioder med lav sygdomsbyrde og bedst mulig livskvalitet.

I henhold til Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. knoglemarvskræft vil behandlingsvalget til første relaps typisk være kombinationen DaraLenDex (daratumumab, lenalidomid og dexamethason) eller DaraBorDex (daratumumab, bortezomib og dexamethason). Alternativt trestofkombinationerne, EloLenDex (elotuzumab, lenalidomid og dexamethason), CarLenDex (carfilzomib, lenalidomid og dexamethason) eller IxaLenDex (ixazomib, lenalidomid og dexamethason). Ved andet behandlingskrævende relaps, dvs. når patienten har modtaget mindst to tidligere behandlinger, og er refraktær overfor daratumumab, vil behandlingsvalget typisk være CarDex (carfilzomib og dexamethason), PomBorDex (pomalidomid, bortezomib og dexamethason) eller PomDex (pomalidomid og dexamethason).

Da refraktæritet overfor daratumumab var et eksklusionskriterie i ICARIA-MM studiet, er det ikke muligt at udarbejde subgruppeanalyser for patienter, der er daratumumab refraktære. Den systematiske litteratursøgning identificerede ikke studier, der undersøger IsaPomDex i daratumumab refraktære patienter. Alle analyser til besvarelse af det kliniske spørgsmål for IsaPomDex er derfor baseret på ITT-populationen fra ICARIA-MM studiet.

5.1 Præsentation af relevante studier

Det ene studie ICARIA-MM(1) er en direkte sammenligning mellem IsaPomDex og den ene komparator PomDex. De to resterende studier sammenligner bortezomib og dexamethason med henholdsvis PomBorDex (OPTIMISM)(3) og CarDex (ENDEAVOR)(5). Studierne gennemgås enkeltvis nedenfor.

For den direkte sammenligning mellem IsaPomDex og den ene komparator PomDex (ICARIA-MM) er der direkte sammenlignende analyser for effektmålene overlevelse, PFS, livskvalitet og behandlingsophør grundet uønskede hændelser. For de øvrige komparatorer findes der ikke studier med en direkte sammenligning eller studier med en fælles komparator, der tillader en indirekte sammenligning. Derfor er vurderingen baseret på narrative sammenligninger mellem IsaPomDex og de øvrige komparatorer ud fra data i studierne ENDEAVOR og OPTIMISM.

TABEL 6 RELEVANTE STUDIER INKLUDERET I VURDERINGEN

Forfatter, år	Titel	Intervention	Komparator	NCT-nummer
Attal et al. 2019(1)	Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM):	IsaPomDex	PomDex	ICARIA-MM (NCT02990338)

Forfatter, år	Titel	Intervention	Komparator	NCT-nummer
	a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study.			
Dimopoulos et al. 2020(2)	Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis			
Dimopoulos et al. 2016(5)	Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open label, multicentre study			
Dimopoulos et al. 2017(6)	Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial.			
Moreau et al. 2017(7)	Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study.	CarDex	BorDex	ENDEAVOR (NCT01568866)
Orlowski et al. 2019(8)	Carfilzomib-Dexamethasone vs Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups.			
Ludwig et al. 2019(12)	Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: Carfilzomib dexamethasone vs bortezomib dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma			
Richardson et al. 2019(3)	Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): a randomised, open-label, phase 3 trial.			
Weisel et al. 2020(4)	Health-related quality-of-life results from the phase 3 OPTIMISM study: pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma	PomBorDex	BorDex	OPTIMISM (NCT01734928)

Forkortelser: IsaPomDex – Isatuximab, pomalidomid og dexamethason; PomDex - Pomalidomid og dexamethason; CarDex – Carfilzomib og dexamethason; BorDex – Bortezomib og dexamethason; PomBorDex - Pomalidomid, bortezomib og dexamethason.

5.1.1 Studiekarakteristika

Alle inkluderede studier er randomiserede ublindede studier. Alle studier var fase 3 studier. Studierne inkluderede alle patienter over 18 år diagnosticeret med MM. ICARIA-MM studiet inkluderede kun patienter med mindst 2 foregående behandlingslinjer, hvoraf lenalidomid og en proteasomhæmmer (bortezomib, carfilzomib eller ixazomib) var inkluderet, enten alene eller i kombination. Refraktæritet overfor daratumumab var et eksklusionskriterie i ICARIA-MM studiet. ENDEAVOR studiet inkluderede patienter med dokumenteret partielt respons på mindst én tidligere behandling. Tidligere behandling kunne inkludere en proteasomhæmmer (carfilzomib eller bortezomib), hvis de havde opnået mindst partielt respons på den behandling, ikke var ophørt pga. toksicitet og ikke havde modtaget behandling med en

proteasomhæmmer i mindst seks måneder før inklusion i studiet. Det var et inklusionskriterie i OPTIMISMM-studiet, at patienterne tidligere var behandlet med lenalidomid i mindst to serier, og de kunne være lenalidomidrefraktære. Patienterne kunne være behandlet med og være refraktære overfor bortezomib.

TABEL 7 STUDIEKARAKTERISTIKA FOR DE INKLUDEREDE STUDIER

	ICARIA-MM	OPTIMISMM	ENDEAVOR
Studiedesign	Fase 3, randomiseret, ublindet	Fase 3, randomiseret, ublindet	Fase 3, randomiseret, ublindet
Start	December 2016	Januar 2013	Juni 2012
Slut	Marts 2021	Maj 2022	Februar 2018
Intervention (antal pt.)	IsaPomDex (154)	PomBorDex (281)	CarDex (464)
Komparator (antal pt.)	PomDex (153)	BorDex (278)	BorDex (465)
Population	≥ 2 tidligere behandlinger	≥ 1 tidligere behandlinger	1-3 tidligere behandlinger
Stratificering	<ul style="list-style-type: none"> • Antal tidligere behandlinger • Alder 	<ul style="list-style-type: none"> • Antal tidligere behandlinger • Alder • β2-microglobulin-koncentration ved screening 	Antal tidligere behandlinger ISS sygdomsstadie Tidligere PI-behandling i.v. eller s.c. adm. af bortezomib
Primært endepunkt	PFS	PFS	PFS
Sekundære endepunkter	ORR, OS, TTP, DoR, sikkerhed, HRQoL.	OS, ORR, sikkerhed	OS, ORR, responsvarighed, andel af patienter med ≥ grad 2 perifær neuropati, sikkerhed
Eksplorative endepunkter	NA	Livskvalitet	Livskvalitet
Længste opfølgningstid	17,7 mdr.*	26,2 mdr.	44,3 mdr.

*Baseret på 76,7 ugers maksimum eksponering fra clinicaltrials.gov

5.1.2 Patientkarakteristika

Baselinekarakteristika på tværs af studierne er generelt sammenlignelige, med undtagelse af tid siden diagnose, antal tidligere behandlinger og andel af lenalidomid- og proteasomhæmmerrefraktæritet. Patienterne i ICARIA-MM havde tidligere modtaget 3 behandlinger (median), sammenlignet med 2 i OPTIMISMM og ENDEAVOR, og repræsenterer dermed en tungere behandlet population. Ydermere er andelen af lenalidomid- og proteasomhæmmerrefraktære patienter betydelig højere i ICARIA-MM end i OPTIMISMM og ENDEAVOR. Baselinekarakteristika for de inkluderede studier er illustreret i Tabel 8

Reference source not found..

TABEL 8 BASELINEKARAKTERISTIKA FOR DE INKLUDEREDE STUDIER

	ICARIA-MM	OPTIMISMM	ENDEAVOR
Medianalder, år	68	67	65
Alder over 65 år, %	65	56	50-55
Tid siden diagnose, år (median)	4,5	4,0	3,7
Tidligere HDT/STS, %	54	58	i.o.
Antal tidligere behandlinger (median)	3 (2-4)	2 (1-5)	2 (1-2)
Tidligere ≥ 2 behandlinger, %	100	60	50
Tidligere behandling med lenalidomid, %	100	100	38
Lenalidomidrefraktæritet, %	94	71	24
Proteasomhæmmer-refraktæritet, %	77	13,2	3,2 (bortezomib)
Anti-CD38 refraktæritet, %	0	0	0
ECOG performancestatus 0*	NR	51	48
Højrisiko cytogenetik, %	16	22	21
Kreatinin clearance ≥ 60 ml/min	61%	70%	82% (≥ 50 mL/min)**

Forkortelser: NR: not reported (ikke oplyst). IMID: Immunmodulerende stof. PI: proteasomhæmmer. *Alle fire studier inkluderede kun patienter med performance status 0-2. **Patienter med kreatinin clearance < 45 mL/min blev ekskluderet.

Patientpopulationen i ENDEAVOR adskiller sig fra populationen defineret i det kliniske spørgsmål, idet kun 38% tidligere er behandlet med lenalidomid, og kun 50% tidligere har modtaget 2-3 behandlinger. I ICARIA-MM og OPTIMISMM er 100% tidligere behandlet med lenalidomid, og henholdsvis 100% og 60% af patienterne i de to studier har fået to eller flere tidligere behandlinger. Patienterne i den samlede patientpopulation i ENDEAVOR er dermed tidligere i deres behandlingsforløb end patientpopulationen i ICARIA-MM og OPTIMISMM. I overensstemmelse hermed er andelen af patienter, der er refraktære overfor lenalidomid og/eller en proteasomhæmmer, væsentlig mindre i ENDEAVOR end i de tre andre studier.

Patientpopulationen i OPTIMISMM adskiller sig fra populationen i det kliniske spørgsmål, idet patienterne er tidligere i deres behandlingsforløb, og 40% kun har modtaget én tidligere behandling. Ligesom i ICARIA-MM er der en høj andel af lenalidomidrefraktære patienter (94%), men kun 13% er refraktære overfor en proteasomhæmmer mod 77% i ICARIA-MM.

5.1.3 Rapporterede effektmål

I det følgende afsnit gennemgås rapporterede effektmål tilsvarende Medicinrådets protokol for de inkluderede studier. En oversigt over de rapporterede effektmål per studier kan findes i tabel 9.

TABEL 9 OPSUMMERING AF RAPPORTEREDE EFFEKTMÅL PER STUDIE

	Median OS	Median PFS	Andel der ophører behandling på grund af uønskede hændelser	Antal points ændring over tid målt med EORTC QLQ-C30
ICARIA-MM	X	X	X	X
ENDEAVOR	X	X	X	X
OPTIMISMM	X	X	X	X

Alle tre studier var open label, og hverken patienter eller investigatorene var blindet ift. allokering af behandling. I ENDEAVOR blev endemålene bedømt af investigatorene, men PFS og ORR resultater blev bekræftet af en uafhængig komite.

I alle studier blev effektanalyserne udført i ITT-populationen, og analyser af sikkerhed blev udført i safety-populationen.

I ENDEAVOR er der publicerede subgruppeanalyser for subgruppen, der har modtaget 2-3 behandlinger inklusive lenalidomid. Den subgruppe må forventes at ligne patientpopulationen i ICARIA-MM og den danske population defineret i det kliniske spørgsmål bedre, hvorfor data fra denne subgruppe vil anvendes i vurderingen, hvor det er muligt.

I OPTIMISMM er der publiceret subgruppeanalyser for PFS i subgruppen af patienter, der tidligere har modtaget mindst to tidligere behandlinger. Da denne subgruppe må forventes at ligne den danske population bedre, fordi den er længere i behandlingsforløbet, inkluderes data herfra i vurderingen, hvor det er muligt.

OS blev defineret ensartet på tværs af studierne som tid fra randomisering til dato for død uanset årsag. PFS blev defineret ensartet på tværs af studierne som tid fra randomisering til dato for første dokumenterede sygdomsprogression eller død.

Alle studier rapporterer livskvalitetsdata baseret på EORTC QLQ-C30 spørgeskemaet. ICARIA-MM rapporterer ikke antal points ændring fra baseline til et givent tidspunkt, men den gennemsnitlige ændring per cyklus.

5.2 Resultater per studie

I det følgende afsnit gennemgås resultaterne for de inkluderede studier.

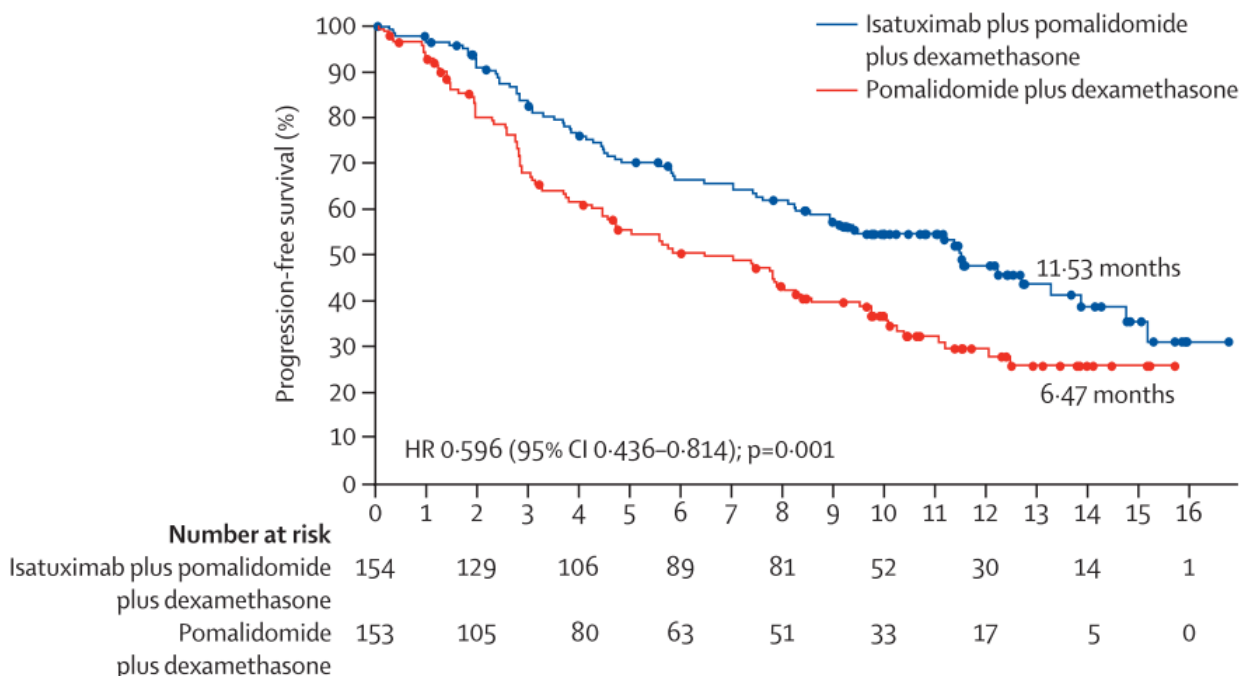
5.2.1 ICARIA-MM

Resultaterne for ICARIA-MM er præsenteres nedenfor og i Tabel A 4.

Median progressionsfri overlevelse (PFS)

Ved data cut-off (11. oktober 2018) var median PFS signifikant længere for IsaPomDex-armen (11,5 måneder [95% CI: 8,9-14,0]) end PomDex-armen (6,5 måneder, 95% CI: 4,5-8,3). Den stratificerede hazard ratio var 0,596 (95% CI: 0,44-0,81) betydende en reduktion af risiko for sygdomsprogression eller død på 40,4% med IsaPomDex sammenlignet med PomDex.(1) I den præspecificerede subgruppe af patienter med nedsat nyrefunktion (<60 ml/min/ 1,73m²) demonstrerede IsaPomDex en median PFS på 9,5 måneder og 3,7 måneder for PomDex (HR= 0,50 (95% CI: 0,30-0,85))(2).

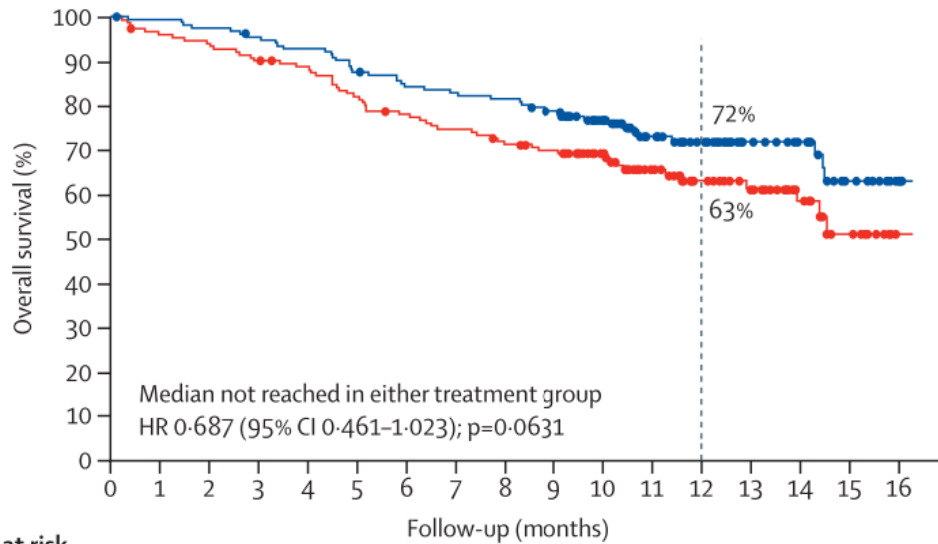
FIGUR 2 MEDIAN PFS FOR ICARIA-MM STUDIET



Median overlevelse (OS)

Ved data cut-off (11. oktober 2018) efter 11,6 måneders median opfølgningstid var det præspecificeret antal døde ikke nået. IsaPomDex demonstrerede dog en fordelagtig overlevelsestrend HR=0,687 (95% CI: 0,461-1,023).(1)

FIGUR 3 MEDIAN OVERLEVELSE I ICARIA-MM



	Number at risk					
	0	1	2	3	4	5
Isatuximab plus pomalidomide plus dexamethasone	154	145	127	116	51	15
Pomalidomide plus dexamethasone	153	137	116	101	46	11

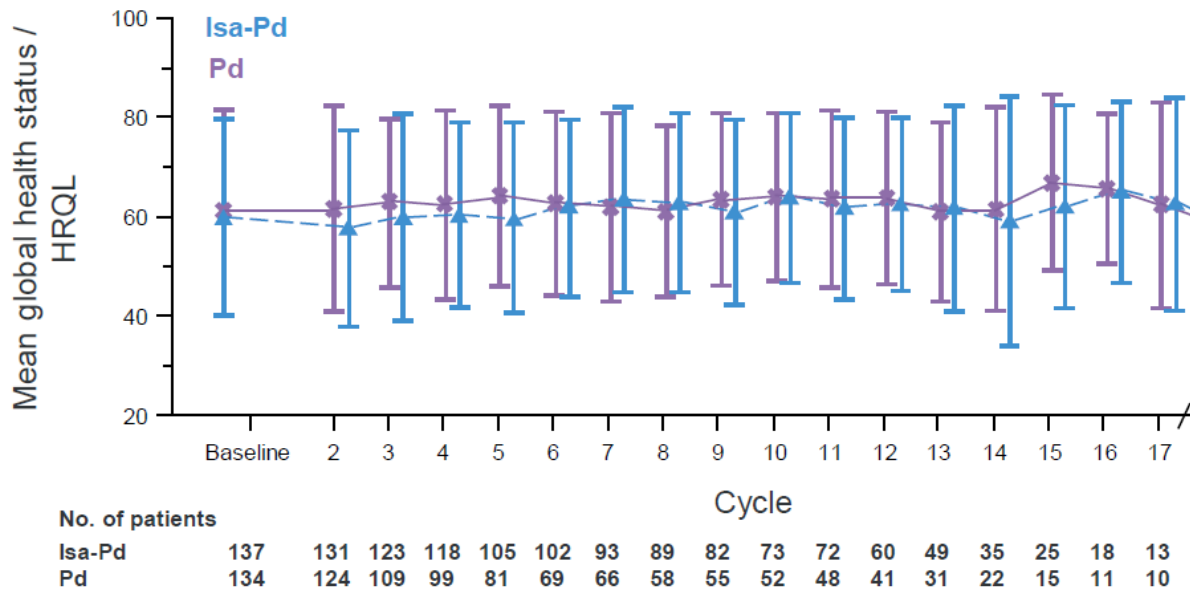
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Uønskede hændelser der ledte til behandlingsophør, forekom oftere i PomDex-armen end i IsaPomDex (13% vs. 7%), tilsvarende en RR på 0,57 (95% CI: 0,28-1,15) p=0,12. I IsaPomDex-gruppen ophørte 4 patienter (3%) med Isatuximab behandling som følge af behandlingsrelaterede uønskede hændelser.(1) I subgruppen af patienter med nedsat nyrefunktion (<60 ml/min/1,73 m²) ophørte 6 patienter (11,1%) med IsaPomDex behandlingen som følge af behandlingsrelaterede uønskede hændelser sammenlignet med 7 patienter (14,9%) for PomDex.(2)

Livskvalitet

Begge studiearme bevarede patienternes helbredsrelaterede livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30 global health status. Forandring ved hver cyklus var for IsaPomDex en gennemsnitlig forskel på 0,18 (SD: 0,03) og 0,50 (SD: 0,05) $p < 0,001$.

FIGUR 4 GENNEMSNITLIG GLOBAL HEALTH STATUS OVER TID (ISAPOMDEX VS. POMDEX)



Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen

Minimum én behandlingsrelateret uønsket hændelse blev rapporteret i næsten alle patienter i begge arme (99,3% og 98,0% for hhv. IsaPomDex og PomDex). Grad 3-4 behandlingsrelaterede uønskede hændelser blev rapporteret oftere i IsaPomDex-armen ift. PomDex-armen (84,9% vs. 69,1%), mens forekomsten af grad 5 var mindre for IsaPomDex sammenlignet med PomDex (7,9% vs. 9,4%). Behandlingsophør grundet behandlingsrelaterede uønskede hændelser forekom hyppigere i PomDex-armen sammenlignet med IsaPomDex (12,8% vs. 7,2%).

Infusionsreaktioner og luftvejsinfektioner var de hyppigste bivirkninger rapporteret i IsaPomDex-armen. Infusionsreaktioner blev kun rapporteret i IsaPomDex-armen, og var reversible og forekom hovedsageligt ved den første infusion. Fire patienter (3%) havde grad 3 eller 4 infusionsreaktioner. Der blev ikke rapporteret om forsinkede infusionsreaktioner. Forekomster af anæmi og trombocytopeni var ens i begge grupper. Granulocyt-kolonistimulerende faktor blev brugt hos 105 patienter (69%) i IsaPomDex-armen og 79 (53%) i PomDex-armen. Der var ingen forskelle mellem behandlingsgrupperne i antallet af blodpladetransfusioner eller blødninger (IsaPomDex vs. PomDex: 22 [15%] vs. 23 [15%] og 13 [9%] vs. 17 [11%], henholdsvis). Af patienter, der modtog en blodtransfusion (46 [30%] i IsaPomDex-armen, 51 [34%] i gruppen PomDex-armen), havde ingen hæmolyse. Grad ≥ 3 bivirkninger forekom hos 132 (87%) i IsaPomDex-armen mod 105 (71%) i PomDex-armen. Den samlede forekomst af alvorlige bivirkninger var 94 (62%) i IsaPomDex-armen og 80 (54%) i PomDex-armen. Der blev rapporteret bivirkninger med et dødeligt udfald hos 12 patienter (8%) i IsaPomDex-armen og 14 (9%) i PomDex-armen. Dødsfald på grund af behandlingsrelaterede bivirkninger blev rapporteret for en patient (<1%) i IsaPomDex-armen (sepsis) og to patienter (1%) i PomDex-armen (lungebetændelse og urinvejsinfektion). Dosisreduktion for pomalidomid og dexamethason var numerisk hyppigere i IsaPomDex-armen end i PomDex-armen (pomalidomid

reduktion i 65 patienter [43%] mod 36 [24%]; dexamethason reduktion i 50 patienter [33%] mod 38 [26%]; og skyldtes hovedsageligt neutropeni og infektioner).(1)

ICARIA-MM studiet har demonstreret at bivirkningsprofilen for IsaPomDex er favorabel. Behandlingsvarigheden af IsaPomDex-armen var længere end med PomDex (41 vs. 24 uger), hvilket reflekterer forlænget sygdomskontrol i IsaPomDex-armen, og en tolerabel behandling.

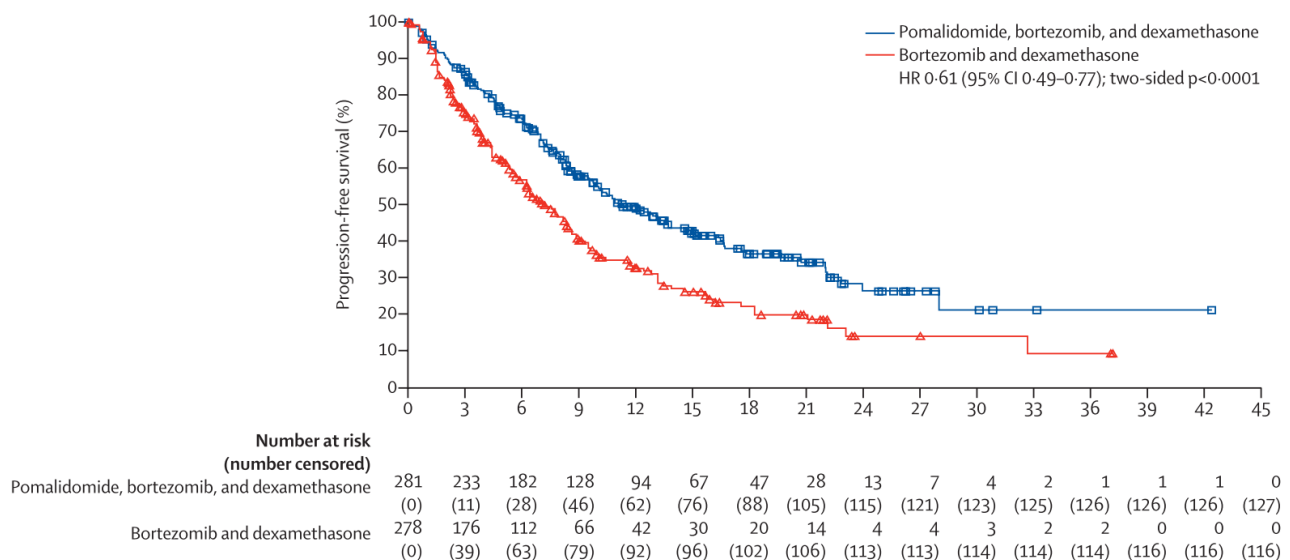
5.2.2 OPTIMISMM

Resultaterne for OPTIMISMM er præsenteres nedenfor og i Tabel A 6.

Median progressionsfri overlevelse (PFS)

OPTIMISMM-studiet demonstrerede en statistisk signifikant forskel i median PFS for PomBorDex med 11,2 måneder (95% CI: 6,66-13,73) sammenlignet med BorDex 7,1 måneder (95% CI: 5,88-8,48). I subgruppen der har modtaget mere end 1 tidligere behandling er HR: 0,61 (95% CI: 0,49-0,77).(3)

FIGUR 5 PFS RESULTAT FRA OPTIMISMM



Median overlevelse (OS)

Ved data cut-off (oktober 2017) var overlevelsesdata umodne. Forskellen (HR) i overlevelse mellem grupperne blev estimeret til 0,98 (95% CI: 0,73-1,32) p=0.89. (3)

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Færre patienter ophørte behandling med PomBorDex-armen (31 [11%] af 278 patienter) sammenlignet med BorDex (50 [19%] af 270 patienter) på grund af mindst en uønsket hændelse. (3)

Livskvalitet

Baseline score for domænet global health status i EORTC QLQ-C30 spørgeskemaet var sammenlignelige mellem grupperne (gennemsnit på 61,0 [SD: 23,2] for PomBorDex og 63,5 [SD: 21,3] for BorDex). Studiet fandt ingen statistisk signifikant eller klinisk relevant ændring over tid mellem grupperne. Ved behandlingscyklus 9 fandt studiet en statistisk signifikant forværring LS gennemsnittet for patienter i

PomBorDex-armen sammenlignet med BorDex-armen (LS mean: -2,91, p=0,27). Forskellen blev dog ikke vurderet at være klinisk signifikant.(4)

Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen

De mest forekommende hæmatologiske uønskede hændelser i grad 3-4 var neutropeni (116 [42%] tilfælde blandt 278 patienter i PomBorDex-armen mod 23 [9%] tilfælde blandt 270 patienter i BorDex-armen) og trombocytopeni (76 [27%] mod 79 [29%]). Disse begivenheder forekom hyppigst under de første to behandlingscykluser. Ni (3%) patienter, der fik PomBorDex, rapporterede febril neutropeni grad 3-4 versus ingen patienter i BorDex-armen. Den mest almindelige ikke-hæmatologiske uønskede hændelse af grad 3-4 var infektion (86 [31%] tilfælde blandt 278 patienter i gruppen PomBorDex vs. 48 [18%] blandt 270 patienter i BorDex-armen). De fleste patienter i begge arme, der udviklede infektioner, havde ikke samtidig grad 3-4 neutropeni, og vice versa. Grad 3-4 perifer sensorisk neuropati blev rapporteret hos 23 (8%) af 278 patienter i PomBorDex-armen versus 12 (4%) af 270 patienter i BorDex-armen. Vaskulære uønskede hændelser af grad 3-4, inklusiv dyb venetrombose (to [1%] tilfælde mod en [<1%] tilfælde) og lungeemboli (11 [4%] tilfælde mod en [<1%] tilfælde), var højere med PomBorDex sammenlignet med BorDex.(3,11)

5.2.3 ENDEAVOR

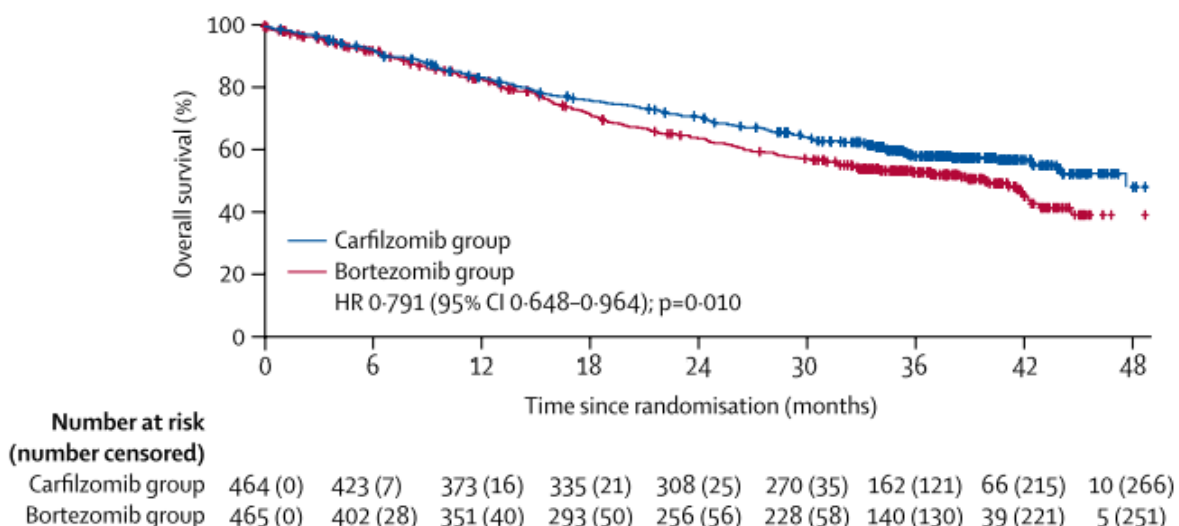
Median progressionsfri overlevelse (PFS)

Ved data cut-off var median PFS i ITT-populationen signifikant længere for CarDex-armen (18,7 måneder [95% CI: 15,6-i.n.] end BorDex-armen (9,4 måneder [95% CI: 8,4-10,4]). Den stratificerede hazard ratio var 0,53 (95% CI: 0,43-0,65)(13). For subgruppen der har modtaget 2-3 tidligere behandlinger, som er den population der bedst svarer til det kliniske spørgsmål, var median PFS for CarDex-armen 9,7 måneder og 6,6 måneder for BorDex-armen (HR: 0,73 [95% CI: 0,53-1,01])(7).

Median overlevelse (OS)

Den median overlevelse for subpopulationen, der tidligere behandlet med 2-3 behandlinger var 39,5 måneder for CarDex-armen og 28,4 måneder for BorDex-armen (HR: 0,75 [95% CI: 0,59-0,96]).(8)

FIGUR 6 OVERALL SURVIVAL FRA ENDEAVOR



Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Uønskede hændelser der ledte til behandlingsophør, var sammenlignelig for begge arme (CarDex-armen 25,3% vs. 23,7% i BorDex). Det mest forekommende uønskede hændelser der medførte behandlingsophør var hjertesvigt (CarDex 1,5% vs. BorDex 0%).(13)

Livskvalitet

ENDEAVOR rapporterer udelukkende QoL-data for ITT-populationen, hvorfor resultaterne skal tolkes med forsigtighed. CarDex var forbundet med en statistisk signifikant højere score i domænet general health status (GHS) sammenlignet med BorDex (Least square mean treatment difference på 3,51 point (95% CI: 1,97-5,06)).(12)

Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen

Patienter med mindst én behandlingsrelateret uønsket hændelse var ens mellem armene (99%). De hyppigst rapporterede hændelser var anæmi (40,8%), diarré (33,5%), pyreksi (31,5%), træthed (31,1%) og dyspnø (30,5%). Bivirkninger, der opstod med en $\geq 5\%$ højere individuel forekomst i CarDex-armen i forhold til BorDex-armen, var anæmi, perifert ødem, infektion i øvre luftveje, hoste, feber, dyspnø, hovedpine, bronkitis, hypertension, opkast, muskelpasmer, øget kreatinin og nedsat lymfocytter.(5,13)

Procentdelen af uønsket hændelser af grad 3 var højere i CarDex-armen (henholdsvis 78,8% mod 69,3%). Uønsket hændelser grad ≥ 3 som hyppigere blev rapporteret i CarDex vs. BorDex var anæmi (10% mod 16%), hypertension (3% mod 13%), nedsat antal lymfocytter (2% mod 6%), dyspnø (2% mod 6%), lymfopeni (3% mod 5%), hypophosphatæmi (1% mod 3%), pyrexi (1% mod 3%), bronkitis (1% mod 3%) og hjertesvigt (1% mod 2%).(5,13)

Forekomsten af uønsket hændelser var 54,9% i CarDex-armen og 38,4% i BorDex-armen. Hos alle forsøgspersoner var lungebetændelse den mest almindelige rapporterede behandlingsrelaterede uønskede hændelse (CarDex 7,8% mod BorDex 8,8%). Alvorlige bivirkninger, der forekom hyppigere (dvs. en forskel på $\geq 1\%$ af patienter) i CarDex-armen sammenlignet med BorDex-armen var dysfoni, pyrexi, lungeemboli, hjertesvigt, lungebetændelse og bronkitis.(5,13)

I alt var 75 patienter (27,4%) i CarDex-armen og 90 patienter (31,6%) i BorDex-armen døde på tidspunktet for data cut-off. Infektioner og hjertebivirkninger var de hyppigste dødelige bivirkninger i CarDex-armen inden for 30 dage efter den sidste dosis.(5,13)

Den kumulative forekomst af trombocytopeni var 31,7% (12,1% \geq grad 3) i CarDex-armen og 26,1% (14,5% \geq grad 3) i BorDex-armen, den kumulative individuelle forekomst af neutropeni var 21,8% (15,3% \geq grad 3) i CarDex-armen og 16,4% (8,6% \geq grad 3) i BorDex-armen og den kumulative forekomst af anæmi var 41,7% (15,8% \geq grad 3) i CarDex-armen og 28,1% (10,1% \geq grad 3) i BorDex-armen.(5,13)

Den kumulative forekomst af hjertesvigt var 8,6% (5,2% \geq grad 3) i CarDex-armen og 3,3% (2,0% \geq grad 3) i BorDex-armen. Forekomsten af kardiomyopati var 3,5% (1,9% \geq grad 3) i CarDex-armen og 1,3% (0,4% \geq grad 3) i BorDex-armen. Iskæmisk hjertesygdom forekom i 3,0% (1,7% \geq grad 3) i CarDex-armen og 2,0% (1,5% \geq grad 3) i BorDex-armen.(5,13)

Den kumulative forekomst af uønskede hændelser i mavetarmkanalen var 59,8% (9,7% \geq grad 3) i CarDex-arm og 65,1% (14,3% \geq grad 3) i BorDex-armen. Den kumulative forekomst af leversvigt, fibrose og cirrose i ENDEAVOR-forsøget var 2,6% (1,3% \geq grad 3) i CarDex-armen sammenlignet med 1,1% (0,2% \geq grad 3) i BorDex-armen.(5,13)

5.3 Sammenlignende analyser

5.3.1 Median overlevelse (OS)

Sammenligning med PomDex

ICARIA-MM studiet sammenligner IsaPomDex mod PomDex, dog er overlevelsedata umodne ved interim analyse med median opfølgningstid på 11,6 måneder. Den estimerede hazard ratio på 0,68 (95% CI: 0,46-1,02) indikerer dog en trend i overlevelsesgevinst ved IsaPomDex sammenlignet med PomDex.(1) Da data for median OS ikke er modne er det ikke muligt at kvantificere hvorvidt den mindste kliniske forskel defineret i protokollen opnås.

TABEL 10 MEDIAN OS FRA ICARIA-MM

	ICARIA-MM	
	IsaPomDex n=154	PomDex n=153
Medianoverlevelse, måneder	i.n.	i.n.
HR for overlevelse	0,68 (0,46-1,02)	
p-værdi	0,063	

i.n. = ikke nået

Subgruppeanalyse for patienter med nedsat nyrefunktion (<60 ml/min/1,73m²) rapporterede medianoverlevelse for IsaPomDex er ikke nået og 11,6 måneder for PomDex (HR: 0,53 (95% CI: 0,30-0,96))(2).

Sammenligning med PomBorDex

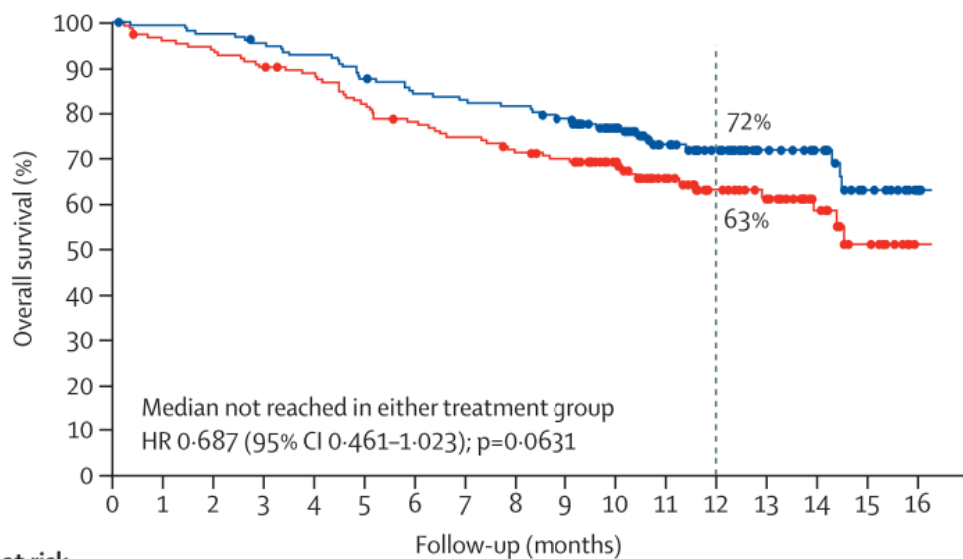
Sammenligningen med PomBorDex er narrativ baseret på data fra ICARIA-MM og OPTIMISMM. Data for overlevelse og for PFS er umodent, og studiepopulationerne er forskellige, hvilket umuliggør kvantitativ en sammenligning.(1,3)

Sammenligning med CarDex

Sammenligningen med CarDex er narrativ baseret på data fra ICARIA-MM og ENDEAVOR. Data for overlevelse er umodent. Studiepopulationerne er forskellige, hvilket umuliggør en kvantitativ sammenligning.

ENDEAVOR studiet fandt en median OS på 39,5 mdr. for CarDex og 28,4 mdr. for BorDex. Baseret på visuel inspektion af Kaplan-Meier kurven for IsaPomDex antages at effekten, som minimum, er ligeværdig og sandsynligvis bedre end CarDex og BorDex, når der tages højde for at populationen er senere i behandlingsforløbet(1,6).

FIGUR 7 OVERALL SURVIVAL KURVE FRA ICARIA-MM STUDIET



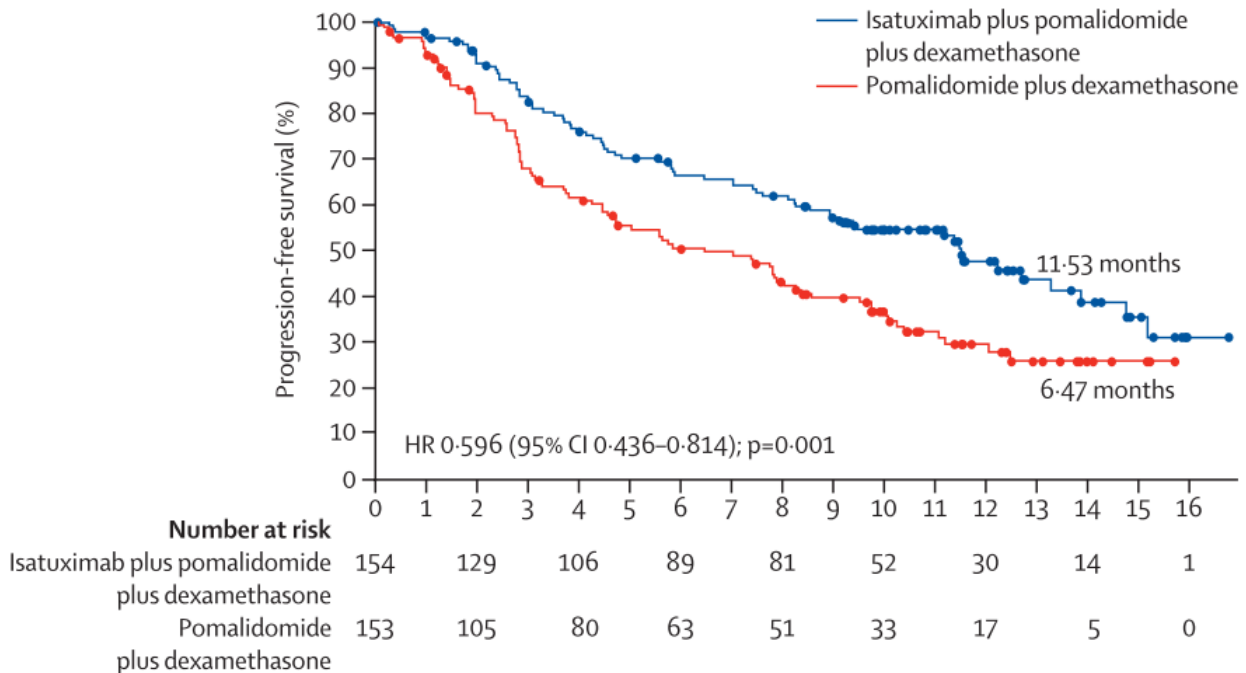
	Number at risk					
	0	1	2	3	4	5
Isatuximab plus pomalidomide plus dexamethasone	154	145	127	116	51	15
Pomalidomide plus dexamethasone	153	137	116	101	46	11

5.3.2 Progressionsfri overlevelse (PFS)

Sammenligning med PomDex

Ved data cut-off (11. oktober 2018) var median PFS signifikant længere for IsaPomDex-armen (11,5 måneder [95% CI: 8,9-14,0]) end PomDex-armen (6,5 måneder [95% CI: 4,5-8,3]), hvilket svarer til en forskel på 5,0 måneder. Den stratificerede hazard ratio var 0,59 (95% CI: 0,44-0,81) betydende en reduktion af risiko for sygdomsprogression eller død på 40,4% med IsaPomDex sammenlignet med PomDex.(1)

FIGUR 8 MEDIAN PFS FOR ICARIA-MM STUDIET



Den relative effektforskel på median PFS indplacerer IsaPomDex på en foreløbig kategorisering som moderat merværdi, da det øvre konfidensinterval for hazard ratioen er under <0,90, hvilket svarer til væsentlighedskriteriet for en moderat merværdi for livskvalitet samt alvorlige symptomer.

Subgruppeanalyse for patienter med nedsat nyrefunktion (<60 ml/min/1,73m²) rapporterede median PFS for IsaPomDex på 9,5 måneder og 3,7 måneder for PomDex (HR: 0,50[95% CI: 0,30-0,85])(2).

Sammenligning med PomBorDex

Sammenligningen med PomBorDex er narrativ baseret på data fra ICARIA-MM og OPTIMISMM. Forskelle i opfølgningstid, studiepopulationer og kontrolarme umuliggør en kvantitativ sammenligning.

OPTIMISMM-studiet demonstrerede en statistisk signifikant forskel i median PFS for PomBorDex med 11,2 måneder (95% CI: 6,66-13,73) sammenlignet med BorDex 7,1 måneder (95% CI: 5,88-8,48). I subgruppen der har modtaget mere end 1 tidligere behandling er HR: 0,61 (95% CI: 0,49-0,77)(3). ICARIA-MM studiet demonstrerede en median PFS signifikant længere for IsaPomDex-armen (11,5 måneder [95% CI: 8,9-14,0]) end PomDex-armen (6,5 måneder [95% CI: 4,5-8,3]). Den stratificerede hazard ratio var 0,596 (95% CI: 0,44-0,81)(1). Baseret på de tilgængelige PFS data virker det sandsynligt at effekten af IsaPomDex som minimum er sammenlignelig med PomBorDex.

Sammenligning med CarDex

Sammenligningen med CarDex er narrativ, baseret på data fra ICARIA-MM og ENDEAVOR. Data for PFS er umodent. Studiepopulationerne er forskellige, hvilket vanskeliggør en kvantitativ sammenligning.

ENDEAVOR studiet fandt en median PFS i ITT-populationen der var signifikant længere for CarDex-armen (18,7 måneder [95% CI: 15,6-i.n.]) end BorDex-armen (9,4 måneder [95% CI: 8,4-10,4]). Den stratificerede hazard ratio var 0,53 (95% CI: 0,43-0,65)(13). For subgruppen der har modtaget 2-3 tidligere behandlinger, som er den population der bedst svarer til det kliniske spørgsmål, var median PFS for CarDex-armen 9,7 måneder og 6,6 måneder for BorDex-armen (HR: 0,73 [95% CI: 0,53-1,01])(7). Sammenlignes subgruppe median PFS data for CarDex (9,7 mdr.) med ITT data for IsaPomDex (11,5 mdr.) ses en numerisk bedre effekt af IsaPomDex.

Effekten af IsaPomDex kan ikke sammenlignes kvantitativt med PomBorDex og CarDex. Der kan dog ved narrativ sammenligning og naiv visuel inspektion af Kaplan-Meier kurverne fra ENDEAVOR og OPTIMISMM antages at effekten, som minimum, er ligeværdig og sandsynligvis bedre end komparatorregimerne.

5.3.3 Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Sammenligning med PomDex

Sammenligningen med PomDex baserer sig på data fra den direkte sammenligning i ICARIA-MM. Der ses et højere frafald i PomDex-armen og den absolutte forskel mellem de to studiearme er -4,5 point (95% CI: -8,97 - -0,03). Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den relative forskel mellem de to studiearme er en RR på 0,57 (95% CI: 0,28-1,15) $p=0,12$.(1) I subgruppen af patienter med nedsat nyrefunktion (<60 ml/min/1,73 m²) ophørte 6 patienter (11,1%) med IsaPomDex behandlingen som følge af behandlingsrelaterede uønskede hændelser sammenlignet med 7 patienter (14,9%) for PomDex.(2)

Sammenligning med PomBorDex

Sammenligningen med PomBorDex er narrativ og baserer sig på data fra studierne ICARIA-MM og OPTIMISMM. Færre patienter ophørte behandling med PomBorDex-armen (31 [11%] af 278 patienter) sammenlignet med BorDex (50 [19%] af 270 patienter) på grund af mindst en uønsket hændelse. I ICARIA-MM forekom uønskede hændelser der ledte til behandlingsophør oftere i PomDex-armen end i IsaPomDex (13% vs. 7%), tilsvarende en RR på 0,57 (95% CI: 0,28-1,15) $p=0,12$ (1).

Sammenligning med CarDex

Sammenligningen med CarDex er narrativ og baserer sig på data fra studierne ICARIA-MM og ENDEAVOR. ENDEAVOR studiet rapporterede at uønskede hændelser, der ledte til behandlingsophør, var sammenlignelig for begge arme (CarDex-armen 25,3% vs. 23,7% i BorDex). I ICARIA-MM forekom uønskede hændelser der ledte til behandlingsophør oftere i PomDex-armen end i IsaPomDex (13% vs. 7%), tilsvarende en RR på 0,57 (95% CI: 0,28-1,15) $p=0,12$ (1).

5.3.4 Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Sammenligningen på tværs af de tre studier er vanskelig pga. de forskellige opfølgningstider, og forskelle mellem studiearmene, hvilket er forbundet med stor usikkerhed i sammenligningen.

Andelen af patienter med hæmatologiske hændelser er høj, men sammenlignelige for de fire behandlingstyper. Andelen af patienter med grad 3-4 lymfopeni er ikke rapporteret for IsaPomDex.

Andelen af patienter som oplever hypertension, er lavere for IsaPomDex end de andre behandlingstyper, og særligt i forhold til CarDex (4,6% vs. 24,8%). Perifer sensorisk neuropati, som er generende for patienten og kan være irreversibel, er typisk forbundet med bortezomibholdige behandlinger. IsaPomDex er forbundet med en lavere forekomst af perifer sensorisks neuropati end de andre behandlingstyper.

Behandling med IsaPomDex ser ud til at være forbundet med en lavere andel af patienter, som oplever forstoppelse, træthed, trombocytopeni og muskelkramper sammenlignet med CarDex og PomBorDex.

Generelt er bivirkningsprofilen for isatuximab tolerabel og håndterbar, og tilsvarende de tre komparatorer.

TABEL 11 ALLE HÆNDELSER MED EN HYPPIGHED >10%

	ICARIA-MM		OPTIMISMM	ENDEAVOR
	IsaPomDex	PomDex	PomBorDex	CarDex
Øvre luftvejsinfektioner	28	17	20,9	20,3
Bronkitis	24	8,7	14	16,4
Lungebetændelse	20	17	19,1	8,9
Forstoppelse /obstipation	16	17	36,7	14,7
Diarré	26	19,5	33,8	30,9
Neutropeni	47	34	46,8	5,4
Febril neutropeni	11,8	2,0	i.o.	i.o.
Trombocytopeni	13	12	36,7	20,5
Anæmi	i.o.	i.o.	28,4	39,3
Lymfopeni	i.o.	i.o.	i.o.	5,6
Leukopeni	i.o.	i.o.	11,5	i.o.
Perifer sensorisk neuropati	7,2	6	47,8	5,8
Hypertension	4,6	5,4	6,5	24,8
Hjertesygdom	i.o.	i.o.	22,7	i.o.
Lungeemboli	i.o.	i.o.	4	1,9
Træthed (Fatigue)	17	22	37,1	29,4
Muskelkramper	9,2	10	18,6	9,4

TABEL 12 GRAD 3-4 UØNSKEDE HÆNDELSER

Grad 3+4 hændelser, %				
	ICARIA-MM		OPTIMISMM	ENDEAVOR
	IsaPomDex	PomDex	PomBorDex	CarDex
Infektioner og manifestationer				
Øvre luftvejsinfektioner	3,3	0,7	i.o.	1,7
Bronkitis	3,3	0,7	i.o.	2,8
Lungebetændelse	16	23	11,5	8,4
Gastrointestinale bivirkninger				
Forstoppelse /obstipation	0	0	2,5	0,4
Diarré	2	0,7	7,2	3,9
Hæmatologiske bivirkninger				
Neutropeni	46	32	41,7	2,4
Febril neutropeni	11,8	2,0	3,0	i.o.
Trombocytopeni	12	12	27,3	8,9
Anæmi	i.o.	i.o.	14	16,4
Lymfopeni	i.o.	i.o.	4,3	4,8
Leukopeni	i.o.	i.o.	5,4	1,1
Neurologiske bivirkninger				
Perifer sensorisk neuropati	0,7	0	8,3	0,2
Kardiovaskulære bivirkninger				
Hypertension	1,3	2	2,9	14,5
Hjertesygdom	i.o.	i.o.	1,1	2,6
Lungeemboli	i.o.	i.o.	4	1,9
Generelle gener				
Træthed (Fatigue)	3,9	0	8,3	6,7
Muskelkrampe	0	0	i.o.	i.o.

5.3.5 Livskvalitet

Sammenligning med PomDex

Begge studiearme i ICARIA-MM studiet bevarede patienternes helbredsrelaterede livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30 global health status. Forandring ved hver cyklus var for IsaPomDex og PomDex en gennemsnitlig forskel på 0,18 (SD: 0,03) og -0,5 (SD: 0,05) $p < 0,001$.

Sammenligning med PomBorDex

Livskvalitet blev målt med det cancerspecifikke spørgeskema EORTC-QLQ-C30 i både ICARIA-MM og OPTIMISMM. I OPTIMISMM studiet observerede ingen statistisk signifikant eller klinisk relevant ændring over tid mellem grupperne. Ved behandlingscyklus 9 fandt studiet en statistisk signifikant forværring i least square mean for patienter i PomBorDex-armen sammenlignet med BorDex-armen (LS mean: -2,91, $p = 0,27$). Forskellen blev dog ikke vurderet at være klinisk signifikant(4). I ICARIA-MM studiet fandt at begge studiearme bevarede patienternes helbredsrelaterede livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30 global health status. Forandring ved hver cyklus var for IsaPomDex en gennemsnitlig forskel på 0,18 (SD: 0,03) og -0,5 (SD: 0,05) $p < 0,001$.

Begge studier rapporterer QoL-data med EORTC QLQ-C30 domænet global health status, dog rapporterer studierne data forskelligt. ICARIA-MM rapporterer gennemsnitlig forandring ved hver cyklus og OPTIMISMM least square mean forandring fra baseline, og det er derfor ikke muligt at sammenligne resultaterne.

Sammenligning med CarDex

ENDEAVOR rapporterer udelukkende QoL-data for ITT-populationen, hvorfor resultaterne skal tolkes med forsigtighed. CarDex var forbundet med en statistisk signifikant højere score i domænet general health status (GHS) sammenlignet med BorDex (Least square mean treatment difference på 3,51 point (95% CI: 1,97-5,06)(12). ICARIA-MM rapporterede, at begge studiearme bevarede patienternes helbredsrelaterede livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30 global health status. Forandring ved hver cyklus var for IsaPomDex en gennemsnitlig forskel på 0,18 (SD: 0,03) og -0,5 (SD: 0,05) $p < 0,001$.

Begge studier rapporterer QoL-data med EORTC QLQ-C30 domænet global health status, dog rapporterer studierne data forskelligt. ICARIA-MM rapporterer gennemsnitlig forandring ved hver cyklus og ENDEAVOR least square mean forandring fra baseline, og det er derfor ikke muligt at sammenligne resultaterne.

5.3.6 Konklusion på kliniske spørgsmål 1

Medicinrådets protokol opdeler de kliniske spørgsmål efter refraktæritet overfor daratumumab. Da refraktæritet overfor daratumumab var et eksklusionskriterie i ICARIA-MM studiet, er det ikke muligt at udarbejde subgruppeanalyser for patienter, der er daratumumab refraktære. Den systematiske litteratursøgning identificerede ikke studier, der undersøger IsaPomDex i daratumumab refraktære patienter. Alle analyser til besvarelse af begge kliniske spørgsmål for IsaPomDex er derfor baseret på ITT-populationen fra ICARIA-MM studiet.

Den relative OS effektforskel mellem IsaPomDex og PomDex (HR=0,68 [95% CI: 0,46-1,02]) fra ICARIA-MM studiet indikerer en overlevelsesegevinst ved IsaPomDex med forbehold for umodne OS data. Median PFS var signifikant bedre for IsaPomDex-armen end PomDex-armen (HR=0,596 [95% CI: 0,44-0,81]).

Effekten af IsaPomDex kan ikke sammenlignes kvantitativt med PomBorDex og CarDex. Der kan dog ved narrativ sammenligning og naiv visuel inspektion af Kaplan-Meier kurverne fra ENDEAVOR og OPTIMISMM antages at effekten, som minimum, er ligeværdig og sandsynligvis bedre end komparatorregimerne.

Sammenlignet med PomDex er IsaPomDex forbundet med en mindre andel af patienter, der ophører behandling grundet uønskede hændelser (RR=0,57 (95% CI: 0,28-1,15)), dog er forskellen ikke statistisk signifikant.

Forskellene i andele patienter, der ophører behandling grundet uønskede hændelser kan ikke sammenlignes kvantitativt mellem IsaPomDex og PomBorDex eller CarDex. Der kan dog ved narrativ sammenligning af resultaterne fra ENDEAVOR og OPTIMISMM antages at effekten, som minimum, er ligeværdig og sandsynligvis bedre end komparatorregimerne.

På grund af manglende data, forskellige spørgeskemaer og forskelle i rapporterede data er det ikke muligt at sammenligne QoL-data kvantitativt for IsaPomDex mod PomBorDex og CarDex. Livskvalitetsdata for IsaPomDex indikerer en bedre effekt for IsaPomDex sammenlignet med PomDex.

ICARIA-MM studiet har demonstreret at bivirkningsprofilen for IsaPomDex er tolerabel og håndterbar. Behandlingsvarigheden af IsaPomDex-armen var længere end med PomDex (41 vs. 24 uger), hvilket reflekterer forlænget sygdomskontrol og tolerabel behandling i IsaPomDex-armen.

Sammenligningen på tværs af de fire studier er vanskelig pga. forskelle i tid siden diagnose, antal tidligere behandlinger og andel af lenalidomid- og proteasomhæmmerrefraktæritet. Patienterne i ICARIA-MM havde desuden tidligere modtaget 3 behandlinger (median), sammenlignet med 2 i OPTIMISMM og ENDEAVOR, og repræsenterer dermed en tungere behandlet population. Slutteligt er andelen af lenalidomid- og proteasomhæmmerrefraktære patienter betydelig højere i ICARIA-MM end i OPTIMISMM og ENDEAVOR.

Generelt er bivirkningsprofilen for IsaPomDex favorabel, og tilsvarende ikke dårligere end de tre komparatorregimer.

6 Kliniske spørgsmål 2

Hvilken værdi har isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason sammenlignet med eksisterende standardbehandling til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst to behandlinger?

6.1 Præsentation af relevante studier

ICARIA-MM studiet (1) sammenligner IsaPomDex og PomDex, og anvendes derfor som datagrundlag for besvarelse af det kliniske spørgsmål 2.

For den direkte sammenligning mellem IsaPomDex og komparator PomDex er der direkte sammenlignende analyser for effektmålene overlevelse, PFS, livskvalitet og behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

TABEL 13 RELEVANTE STUDIER INKLUDERET I VURDERINGEN

Forfatter, år	Titel	Intervention	Komparator	NCT-nummer
Attal et al. 2019(1)	Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study.	IsaPomDex	PomDex	ICARIA-MM (NCT02990338)
Dimopoulos et al. 2020(2)	Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis			

Forkortelser: IsaPomDex – Isatuximab, pomalidomid og dexamethason; PomDex - Pomalidomid og dexamethason

6.1.1 Studiekarakteristika

ICARIA-MM er et randomiseret ublindt fase 3 studie. Studiet inkluderede patienter over 18 år diagnosticeret med MM med mindst 2 foregående behandlingslinjer, hvoraf lenalidomid og en proteasomhæmmer (bortezomib, carfilzomib or ixazomib) var inkluderet, enten alene eller i kombination.

TABEL 14 STUDIEKARAKTERISTIKA FOR DE INKLUDEREDE STUDIER

	ICARIA-MM
Studiedesign	Fase 3, randomiseret, ublindt
Start	December 2016
Slut	Marts 2021
Intervention (antal pt.)	IsaPomDex (154)
Komparator (antal pt.)	PomDex (153)
Population	≥ 2 tidligere behandlinger
Stratificering	<ul style="list-style-type: none"> • Antal tidligere behandlinger • Alder
Primært endepunkt	PFS

Sekundære endepunkter	ORR, OS, TTP, DoR, sikkerhed, HRQoL.
Eksplorative endepunkter	NA
Længste opfølgningstid	17,7 mdr.*

*Baseret på 76,7 ugers maksimum eksponering fra clinicaltrials.gov

6.1.2 Patientkarakteristika

Baselinekarakteristika var generelt balanceret på tværs af armene, som illustreret i Tabel 15.

TABEL 15 BASELINEKARAKTERISTIKA FOR ICARIA-MM STUDIET

	IsaPomDex (n=154)	PomDex (n=153)
Alder	68 (36- 83)	66 (41- 86)
Alder pr gruppe		
<65	54 (35,1)	70 (45,8)
65-75	68 (44,2)	54 (35,3)
≥75	32 (20,8)	29 (19,0)
ISS stadie ved diagnose (n (%))		
Stadie 1	36 (23,4)	41 (26,8)
Stadie 2	49 (31,8)	48 (31,4)
Stadie 3	42 (27,3)	44 (28,8)
Cytogenetisk risiko ved baseline		
Høj	24 (15,6)	36 (23,5)
Standard	103 (66,9)	78 (51,0)
Manglende	27 (17,5)	39 (25,5)
Renal funktion (eGFR)		
CrCl <60 mL/min/1,73 m ² [n(%)]	54/140 (38,6)	47/141 (33,3)
Kendt med astma/KOL	6	6
Tidligere behandlingslinjer	3,00 (2,0-11,0)	3,00 (2,0-10,0)
Tidligere ASCT, n(%)	83 (53,9)	90 (58,8)
Patienter der er refraktære, n (%)		
Immunmodulerende behandling	147 (95,5)	144 (94,1)
Lenalidomid	144 (93,5)	140 (91,5)
Proteasomhæmmer	118 (76,6)	115 (75,2)
Immunmodulerende behandling + proteasomhæmmer	113 (73,4)	110 (71,9)
Refraktære til foregående linje	97,4%	98,7%
Lenalidomidrefraktær ved sidste linje	60,4%	57,5%

6.1.3 Rapporterede effektmål

I det følgende afsnit gennemgås rapporterede effektmål tilsvarende Medicinrådets protokol for det inkluderede studie. En oversigt over de rapporterede effektmål findes i Tabel 16 Opsummering af rapporterede effektmål per studie.

TABEL 16 OPSUMMERING AF RAPPORTEREDE EFFEKTMÅL PER STUDIE

	Median OS	Median PFS	Andel der ophører behandling på grund af uønskede hændelser	Antal points ændring over tid målt med EORTC QLQ-C30
ICARIA-MM	X	X	X	X

6.2 Resultater per studie

I det følgende afsnit gennemgås resultaterne for det inkluderede studie.

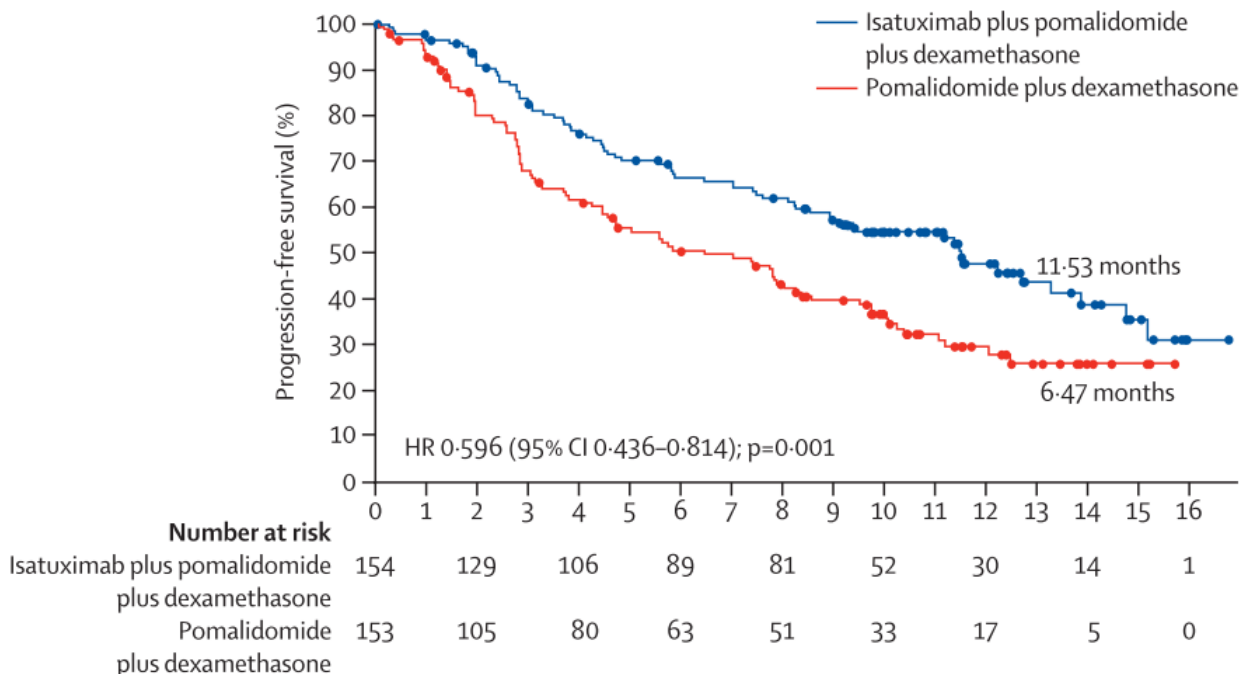
6.2.1 ICARIA-MM

Resultaterne for ICARIA-MM præsenteres nedenfor og i Tabel A 4.

Median progressionsfri overlevelse (PFS)

Ved data cut-off (11. oktober 2018) var median PFS signifikant længere for IsaPomDex-armen (11,5 måneder [95% CI: 8,9-14,0]) end PomDex-armen (6,5 måneder, 95% CI: 4,5-8,3). Den stratificerede hazard ratio var 0,596 (95% CI: 0,44-0,81) betydende en reduktion af risiko for sygdomsprogression eller død på 40,4% med IsaPomDex sammenlignet med PomDex.(1) I den præspecificerede subgruppe af patienter med nedsat nyrefunktion (<60 ml/min/ 1,73m²) demonstrerede IsaPomDex en median PFS på 9,5 måneder og 3,7 måneder for PomDex (HR=0,50 (95% CI: 0,30-0,85))(2).

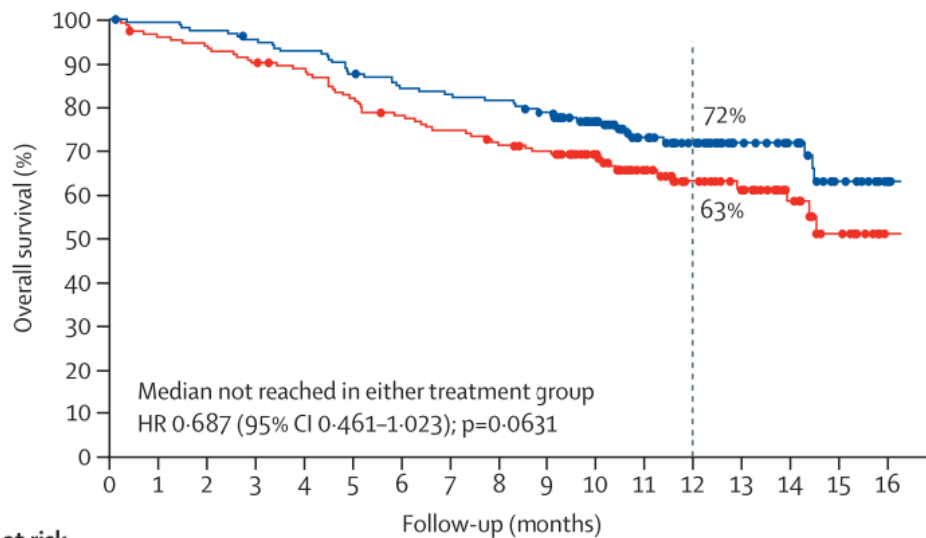
FIGUR 9 MEDIAN PFS FOR ICARIA-MM STUDIET



Median overlevelse (OS)

Ved data cut-off (11. oktober 2018) efter 11,6 måneders median opfølgningstid var det præspecificeret antal døde ikke nået. IsaPomDex demonstrerede dog en fordelagtig overlevelsestrend HR=0,687 (95% CI: 0,461-1,023).(1)

FIGUR 10 MEDIAN OVERLEVELSE I ICARIA-MM



	Number at risk					
	0	1	2	3	4	5
Isatuximab plus pomalidomide plus dexamethasone	154	145	127	116	51	15
Pomalidomide plus dexamethasone	153	137	116	101	46	11

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

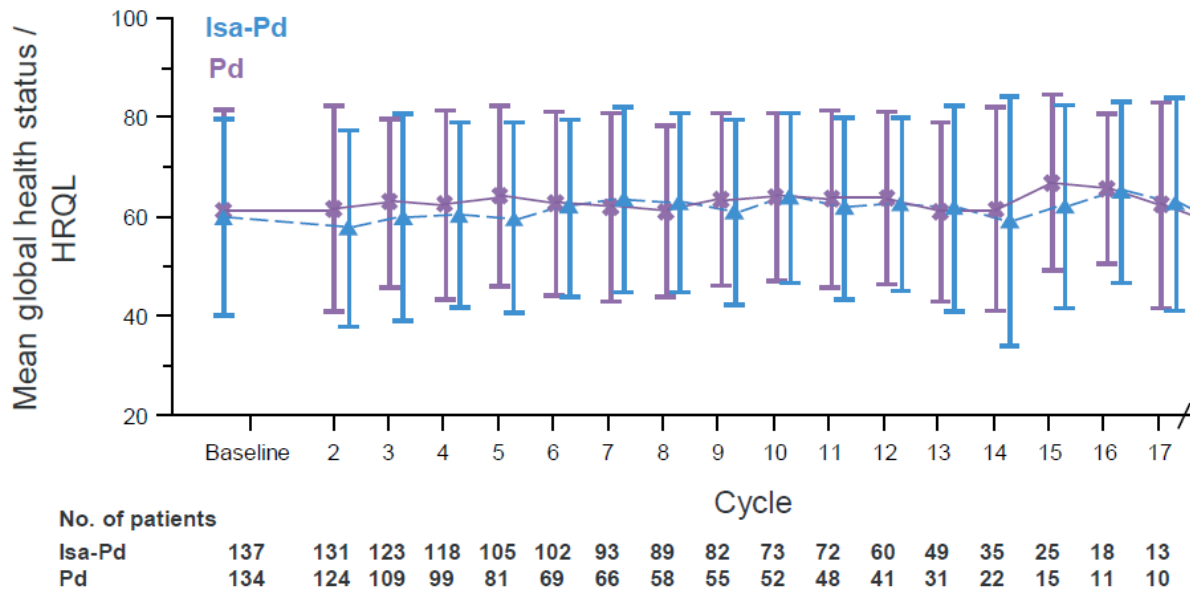
Uønskede hændelser der ledte til behandlingsophør, forekom oftere i PomDex-armen end i IsaPomDex (13% vs. 7%), tilsvarende en RR på 0,57 (95% CI: 0,28-1,15) p=0,12. I IsaPomDex-gruppen ophørte 4 patienter (3%) med Isatuximab behandling som følge af behandlingsrelaterede uønskede hændelser.(1)

I subgruppen af patienter med nedsat nyrefunktion (<60 ml/min/1,73 m²) ophørte 6 patienter (11,1%) med IsaPomDex behandlingen som følge af behandlingsrelaterede uønskede hændelser sammenlignet med 7 patienter (14,9%) for PomDex.(2)

Livskvalitet

Begge studiearme bevarede patienternes helbredsrelaterede livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30 global health status. Forandring ved hver cyklus var for IsaPomDex en gennemsnitlig forskel på 0,18 (SD: 0,03) og -0,5 (SD: 0,05) $p < 0,001$.

FIGUR 11 GENNEMSNITLIG GLOBAL HEALTH STATUS OVER TID (ISAPOMDEX VS. POMDEX)



Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen

Minimum én behandlingsrelateret uønsket hændelse blev rapporteret i næsten alle patienter i begge arme (99,3% og 98,0% for hhv. IsaPomDex og PomDex). Grad 3-4 behandlingsrelaterede uønskede hændelser blev rapporteret oftere i IsaPomDex-armen ift. PomDex-armen (84,9% vs. 69,1%), mens forekomsten af grad 5 var mindre for IsaPomDex sammenlignet med PomDex (7,9% vs. 9,4%). Behandlingsophør grundet behandlingsrelaterede uønskede hændelser forekom hyppigere i PomDex-armen sammenlignet med IsaPomDex (12,8% vs. 7,2%).

Infusionsreaktioner og luftvejsinfektioner var de hyppigste bivirkninger rapporteret i IsaPomDex-armen. Infusionsreaktioner blev kun rapporteret i IsaPomDex-armen, og var reversible og forekom hovedsageligt ved den første infusion. Fire patienter (3%) havde grad 3 eller 4 infusionsreaktioner. Der blev ikke rapporteret om forsinkede infusionsreaktioner. Forekomster af anæmi og trombocytopeni var ens i begge grupper. Granulocyt-kolonistimulerende faktor blev brugt hos 105 patienter (69%) i IsaPomDex-armen og 79 (53%) i PomDex-armen. Der var ingen forskelle mellem behandlingsgrupperne i antallet af blodpladetransfusioner eller blødninger (IsaPomDex vs. PomDex: 22 [15%] vs. 23 [15%] og 13 [9%] vs. 17 [11%], henholdsvis). Af patienter, der modtog en blodtransfusion (46 [30%] i IsaPomDex-armen, 51 [34%] i gruppen PomDex-armen), havde ingen hæmolyse. Grad ≥ 3 bivirkninger forekom hos 132 (87%) i IsaPomDex-armen mod 105 (71%) i PomDex-armen. Den samlede forekomst af alvorlige bivirkninger var 94 (62%) i IsaPomDex-armen og 80 (54%) i PomDex-armen. Der blev rapporteret bivirkninger med et dødeligt udfald hos 12 patienter (8%) i IsaPomDex-armen og 14 (9%) i PomDex-armen. Dødsfald på grund af behandlingsrelaterede bivirkninger blev rapporteret for en patient (<1%) i IsaPomDex-armen (sepsis) og to patienter (1%) i PomDex-armen (lungebetændelse og urinvejsinfektion). Dosisreduktion for pomalidomid og dexamethason var numerisk hyppigere i IsaPomDex-armen end i PomDex-armen (pomalidomid

reduktion i 65 patienter [43%] mod 36 [24%]; dexamethason reduktion i 50 patienter [33%] mod 38 [26%]; og skyldtes hovedsageligt neutropeni og infektioner).(1)

ICARIA-MM studiet har demonstreret at bivirkningsprofilen for IsaPomDex er tolerabel og håndterbar. Behandlingsvarigheden af IsaPomDex-armen var længere end med PomDex (41 vs. 24 uger), hvilket reflekterer forlænget sygdomskontrol i IsaPomDex-armen.

6.3 Sammenlignende analyser

6.3.1 Median overlevelse (OS)

Sammenligning med PomDex

ICARIA-MM studiet sammenligner IsaPomDex mod PomDex, dog er overlevelsedata umodne ved median opfølgningstid på 11,6 måneder. Den estimerede hazard ratio på 0,68 (95% CI: 0,46-1,02) indikerer dog en overlevelsesgevinst ved IsaPomDex sammenlignet med PomDex.(1)

TABEL 17 MEDIAN OS FRA ICARIA-MM

	ICARIA-MM	
	IsaPomDex n=154	PomDex n=153
Medianoverlevelse, måneder	i.n.	i.n.
HR for overlevelse	0,68 (0,46-1,02)	
p-værdi	0,063	
<i>i.n. = ikke nået</i>		

Subgruppeanalyse for patienter med nedsat nyrefunktion (<60 ml/min/1,73m²) rapporterede medianoverlevelse for IsaPomDex er ikke nået og 11,6 måneder for PomDex (HR: 0,53 [95% CI: 0,30-0,96])(2).

6.3.2 Progressionsfri overlevelse (PFS)

Sammenligning med PomDex

Ved data cut-off (11. oktober 2018) var median PFS signifikant længere for IsaPomDex-armen (11,5 måneder [95% CI: 8,9-14,0]) end PomDex-armen (6,5 måneder [95% CI: 4,5-8,3]). Den stratificerede hazard ratio var 0,596 (95% CI: 0,44-0,81) betydende en reduktion af risiko for sygdomsprogression eller død på 40,4% med IsaPomDex sammenlignet med PomDex.(1)

Subgruppeanalyse for patienter med nedsat nyrefunktion (<60 ml/min/1,73m²) rapporterede median PFS for IsaPomDex på 9,5 måneder og 3,7 måneder for PomDex (HR: 0,50[95% CI: 0,30-0,85])(2).

6.3.3 Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Sammenligning med PomDex

Sammenligningen med PomDex baserer sig på data fra den direkte sammenligning i ICARIA-MM. Der ses et højere frafald i PomDex-armen og den absolutte forskel mellem de to studiearme er -4,5 point (95% CI: -8,97 - -0,03). Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den relative forskel mellem de to studiearme er RR på 0,57 (95% CI: 0,28-1,15) p=0,12.(1) I subgruppen af patienter med nedsat nyrefunktion (<60 ml/min/1,73 m²) ophørte 6 patienter (11,1%) med IsaPomDex behandlingen som følge af behandlingsrelaterede uønskede hændelser sammenlignet med 7 patienter (14,9%) for PomDex.(2)

6.3.4 Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Andelen af patienter med hæmatologiske hændelser er høj, men sammenlignelige for de to behandlingstyper.

Behandling med IsaPomDex ser ud til at være forbundet med en lavere andel af patienter, som oplever forstoppelse, træthed, hypertension og muskelkramper sammenlignet med PomDex. Omvendt ser behandling med IsaPomDex ud til at være forbundet med en højere andel af patienter, som oplever infektioner, diarré og neutropeni. Bivirkningsprofilen for særgruppen af patienter med nedsat nyrefunktion ligner profilen for den primære analyse(2).

Generelt er bivirkningsprofilen for isatuximab tolerabel og håndterbar, og tilsvarende PomDex.

TABEL 18 ALLE HÆNDELSER MED EN HYPPIGHED >10%

Alle hændelser, % (hyppighed > 10 %)		
	ICARIA-MM	
	IsaPomDex	PomDex
Infektioner og manifestationer		
Øvre luftvejsinfektioner	28	17
Bronkitis	24	8,7
Lungebetændelse	20	17
Gastrointestinale bivirkninger		
Forstoppelse /obstipation	16	17
Diarré	26	19,5
Hæmatologiske bivirkninger		
Neutropeni	47	34
Febril neutropeni	11,8	2,0
Trombocytopeni	13	12
Anæmi	i.o	i.o
Lymfopeni	i.o	i.o
Leukopeni	i.o	i.o
Neurologiske bivirkninger		
Perifer sensorisk neuropati	7,2	6
Kardiovaskulære bivirkninger		
Hypertension	4,6	5,4
Hjertesygdom	i.o	i.o
Lungeemboli	i.o	i.o
Generelle gener		
Træthed (Fatigue)	17	22
Muskelkramper	9,2	10

TABEL 19 GRAD 3-4 HÆNDELSER

Grad 3+4 hændelser, %		
	ICARIA-MM	
	IsaPomDex	PomDex
Infektioner og manifestationer		
Øvre luftvejsinfektioner	3,3	0,7
Bronkitis	3,3	0,7
Lungebetændelse	16	23
Gastrointestinale bivirkninger		
Forstoppelse /obstipation	0	0
Diararé	2	0,7
Hæmatologiske bivirkninger		
Neutropeni	46	32
Febril neutropeni	11,8	2,0
Trombocytopeni	12	12
Anæmi	i.o.	i.o.
Lymfopeni	i.o.	i.o.
Leukopeni	i.o.	i.o.
Neurologiske bivirkninger		
Perifer sensorisk neuropati	0,7	0
Kardiovaskulære bivirkninger		
Hypertension	1,3	2
Hjertesygdom	i.o.	i.o.
Lungeemboli	i.o.	i.o.
Generelle gener		
Træthed (Fatigue)	3,9	0
Muskelkramper	0	0

6.3.5 Livskvalitet

Sammenligning med PomDex

Begge studiearme bevarede patienternes helbredsrelaterede livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30 global health status. Forandring ved hver cyklus var for IsaPomDex og PomDex en gennemsnitlig forskel på 0,18 (SD: 0,03) og -0,5 (SD: 0,05) $p < 0,001$.

6.3.6 Konklusion på kliniske spørgsmål 2

Den relative OS effektforstel mellem IsaPomDex og PomDex (HR=0,68 [95% CI: 0,46-1,02]) fra ICARIA-MM studiet indikerer en overlevelsesgevinst ved IsaPomDex med forbehold for umodne OS data. Median PFS var signifikant bedre for IsaPomDex-armen end PomDex-armen (HR=0,596 [95% CI: 0,44-0,81]).

Sammenlignet med PomDex er IsaPomDex forbundet med en mindre andel af patienter, der ophører behandling grundet uønskede hændelser (RR=0,57 (95% CI: 0,28-1,15)), dog er forskellen ikke statistisk signifikant.

Livskvalitetsdata for IsaPomDex indikerer en bedre effekt for IsaPomDex sammenlignet med PomDex.

ICARIA-MM studiet har demonstreret at bivirkningsprofilen for IsaPomDex er tolerabel og håndterbar. Behandlingsvarigheden af IsaPomDex-armen var længere end med PomDex (41 vs. 24 uger), hvilket reflekterer forlænget sygdomskontrol og tolerabel behandling i IsaPomDex-armen. Generelt er bivirkningsprofilen for IsaPomDex favorabel, og tilsvarende ikke dårligere end PomDex.

7 Andre overvejelser

Fagudvalget har udtrykt ønske om informationer, der kan belyse hvordan indførelsen af IsaPomDex i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer.

IsaPomDex er en ny behandlingsmulighed forbundet med en fordelagtig effektprofil og en håndterbar sikkerhedsprofil for patienter, der har fået mindst to tidligere behandlinger. Baseret på data fra ICARIA-MM af efterfølgende behandling ved udtrædelse af studiet behandles en mindre andel patienter med daratumumab efter IsaPomDex sammenlignet med PomDex. På nuværende datagrundlag er det ikke muligt at estimere behandlingens længde og effekten på efterfølgende behandlingslinjer. Konsekvenserne af indførelsen af IsaPomDex, som en ny behandlingsmulighed, på efterfølgende behandlingslinjer er ukendte med hensyn til type, længde og forventet effekt. Hertil kommer, at den meget individualiserede behandling gør en sådan vurdering vanskelig.

Fagudvalget har ligeledes efterspurgt dokumentation for effekten af IsaPomDex efter behandling med daratumumab.

Der er ikke identificeret kliniske studier eller real-world studier, der undersøger effekten af behandling med IsaPomDex eller isatuximab efter daratumumab, dog har fase 1 studiet TCD14079 Part B rapporteret respons data for syv patienter tidligere behandlet med daratumumab og daratumumab-refraktære. Fem ud af syv patienter havde stabil sygdom, én ud af syv var ikke evaluérbar, og én patient havde partiel respons.(14)

TABEL 20 RESPONS RATE FOR TCD14079 PART B-STUDIET

	IsaPomDex (n=7)
Overall Respons Rate (≥PR)	1 (14.3%)
Partiel respons (PR)	1 (14.3%)
Stabil sygdom (SD)	5 (71.4%)
Ikke-evaluérbar	1 (14.3%)

8 Konklusion

Nuværende standardbehandling ved relaps af knoglemarvskræft er ikke kurativ, så ud over forlænget overlevelse er målet med behandlingen at give patienterne længst mulige perioder med lav sygdomsbyrde og bedst mulig livskvalitet. Behandlingen er oftest en kombination af flere lægemidler, som angriber kræftcellerne på forskellige måder. Ved andet behandlingskrævende relaps, dvs. når patienten har modtaget mindst to tidligere behandlinger, vil behandlingsvalget typisk være CarDex (carfilzomib og dexamethason), PomBorDex (pomalidomid, bortezomib og dexamethason) eller PomDex (pomalidomid og dexamethason).

Behandlingsvalget foretages i samråd mellem læge og patient under hensyntagen til effekt af tidligere behandling, bivirkninger til tidligere behandlinger, alment funktionsniveau (performance status), komorbiditet og patientpræferencer, herunder antallet af behandlingsfremmøder. Der tages også hensyn til eventuel manglende respons overfor lægemidler, der er indgået i tidligere behandlinger.

Medicinrådets protokol opdeler de kliniske spørgsmål efter refraktæritet overfor daratumumab. Da refraktæritet overfor daratumumab var et eksklusionskriterie i ICARIA-MM studiet er det ikke muligt at udarbejde subgruppeanalyser for patienter, der ikke er daratumumab refraktære. Alle analyser til besvarelse af begge kliniske spørgsmål for IsaPomDex er derfor baseret på ITT-populationen fra ICARIA-MM studiet.

Evidensbasen for de sammenlignende analyser er baseret på 3 studier publiceret i 9 publikationer. En stor grad af heterogenitet blev observeret på tværs af studierne, særligt i sammenligningerne med PomBorDex og CarDex, i baselinekarakteristik og opfølgningstid.

Overlevelse

Den relative OS effektforskel mellem IsaPomDex og PomDex (HR=0,68 [95% CI: 0,46-1,02]) fra ICARIA-MM studiet indikerer en overlevelsesgevinst ved IsaPomDex med forbehold for umodne OS data. Median PFS var signifikant bedre for IsaPomDex-armen end PomDex-armen (HR=0,596 [95% CI: 0,44-0,81]).

Ved narrativ sammenligning og naiv visuel inspektion af Kaplan-Meier kurverne fra ENDEAVOR og OPTIMISMM antages at effekten af IsaPomDex, som minimum, er ligeværdig og sandsynligvis bedre end komparatorregimerne.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Sammenlignet med PomDex er IsaPomDex forbundet med mindre andel af patienter, der ophører behandling grundet uønskede hændelser (RR=0,57 (95% CI: 0,28-1,15), dog er forskellen ikke statistisk signifikant.

Baseret på narrativ sammenligning af resultaterne fra ICARIA-MM, OPTIMISMM og ENDEAVOR antages at andelen af patienter, der ophører behandling grundet uønskede hændelser som minimum er ligeværdigt og sandsynligvis bedre end komparatorregimerne.

Livskvalitet

På grund af manglende data, forskellige spørgeskemaer og forskelle i rapporterede data er det ikke muligt at sammenligne QoL-data kvantitativt for IsaPomDex mod PomBorDex og CarDex. Livskvalitetsdata for IsaPomDex indikerer en bedre effekt for IsaPomDex sammenlignet med PomDex.

Bivirkninger

Sammenligningen på tværs af de tre studier er vanskelig pga. de forskellige opfølgningstider, og forskelle mellem studiearmene.

Andelen af patienter med hæmatologiske hændelser er høj, men sammenlignelige for de fire behandlingstyper. Andelen af patienter med grad 3-4 lymfopeni er ikke rapporteret for IsaPomDex.

Andelen af patienter som oplever hypertension, er lavere for IsaPomDex end de andre behandlingstyper, og særligt i forhold til CarDex (4,6% vs. 24,8%). Perifer sensorisk neuropati, som er generende for patienten og kan være irreversibel, er typisk forbundet med bortezomibholdige behandlinger. IsaPomDex er forbundet med en lavere forekomst af perifer sensorisk neuropati end de andre behandlingstyper. Behandling med IsaPomDex ser ud til at være forbundet med en lavere andel af patienter, som oplever forstoppelse, træthed, trombocytopeni og muskelkramper sammenlignet med CarDex og PomBorDex.

Generelt er bivirkningsprofilen for isatuximab håndterbar, og tilsvarende de tre komparatorregimer. Behandlingsvarigheden af IsaPomDex-armen var længere end med PomDex (41 vs. 24 uger), hvilket reflekterer forlænget sygdomskontrol og tolerabel behandling i IsaPomDex-armen.

9 References

1. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* [Internet]. 2019 Dec;394(10214):2096–107. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673619325565>
2. Dimopoulos MA, Leleu X, Moreau P, Richardson PG, Liberati AM, Harrison SJ, et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis. *Leukemia* [Internet]. 2020 May 23 [cited 2020 Jul 7];1–11. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0868-z>
3. 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* [Internet]. 2019 Jun;20(6):781–94. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204519301524>
4. Weisel K, Dimopoulos M, Moreau P, Yagci M, Larocca A, Kanate AS, et al. Health-related quality-of-life results from the phase 3 OPTIMISMM study: pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2020 Apr 9;1–10. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2020.1747066>
5. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Jan;17(1):27–38. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204515004647>
6. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng W-J, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017 Oct;18(10):1327–37. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204517305788>
7. Moreau P, Joshua D, Chng W-J, Palumbo A, Goldschmidt H, Hájek R, et al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia* [Internet]. 2017 Jan 4;31(1):115–22. Available from: <http://www.nature.com/articles/leu2016186>
8. Orłowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Ludwig H, Oriol A, Chng WJ, et al. Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2019 Aug;19(8):522–530.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S215226501930028X>
9. Weisel K, Ludwig H, Rieth A, Lebioda A, Goldschmidt H. Health-related quality of life of carfilzomib- and daratumumab-based therapies in patients with relapsed/refractory multiple myeloma, based on German benefit assessment data. *Qual life Res* [Internet]. 2019/09/26. 2019;29(1):69–79. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02009410/full>
10. Dimopoulos MA, Leleu X, Moreau P, Richardson PG, Liberati AM, Harrison SJ, et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis. *Leukemia* [Internet]. 2020 May 23 [cited 2020 Jul 4];1–

11. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0868-z>

11. European Medicines Agency (EMA). EMA EPAR Pomalidomide [Internet]. Vol. 44. 2013. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/pomalidomide-celgene-epar-public-assessment-report_en.pdf
12. Ludwig H, Moreau P, Dimopoulos MA, Mateos M-V, Kaiser M, Hajek R, et al. Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J* [Internet]. 2019 Mar 22;9(3):23. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41408-019-0181-0>
13. EMA. EMA EPAR Kyprolis (carfilzomib). 2016;44(May). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kyprolis-h-c-3790-ii-0001-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
14. CHMP. Sarclisa EMA EPAR [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 22]. Available from: www.ema.europa.eu/contact
15. European Medicines Agency (EMA). EMA EPAR Empliciti [Internet]. 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/empliciti-epar-public-assessment-report_en.pdf

10 Appendix

10.1 Litteratursøgningsresultater

10.1.1 MEDLINE

TABEL A 1 SØGERESULTAT FRA MEDLINE (VIA PUBMED), 16.06.2020

Search number	Search	Hits
21	#19 NOT #20	67
20	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt]	6.275.961
19	#17 AND #18	96
18	("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh])	1.234.719
17	#3 AND (#10 OR #13 OR #16)	317
16	(#6 OR #7) AND (#8 OR #9) AND (#14 OR #15)	135
15	bortezomib[tiab] OR Velcade*[tiab]	8.131
14	Bortezomib[mh]	5.615
13	(#8 OR #9) AND (#11 OR #12)	245
12	carfilzomib[tiab] OR Kyprolis*[tiab]	917
11	carfilzomib[nm]	466
10	(#4 OR #5) AND (#6 OR #7) AND (#8 OR #9)	11
9	dexamethason*[tiab]	56.838
8	Dexamethasone[mh]	51.203
7	pomalidomid*[tiab] OR Imnovid*[tiab] OR Pomalyst*[tiab] OR Actimid*[tiab] OR CC4047[tiab] OR CC-4047[tiab]	707
6	pomalidomide[nm]	389
5	isatuximab[tiab] OR Sarclisa[tiab]	60
4	isatuximab[nm]	19
3	#1 OR #2	52.898
2	myeloma[tiab] OR myelomatosis[tiab] OR kahler disease[tiab]	52.898
1	Multiple Myeloma[mh] myeloma[tiab]	33.193

10.1.2 CENTRAL (Via Cochrane central)

TABEL A 2 SØGERESULTAT FRA CENTRAL (VIA COCHRANE CENTRAL), 16.06.2020

Search number	Search	Hits
#1	[mh "Multiple Myeloma"]	1544
#2	(myeloma OR myelomatosis OR "kahler* disease"):ti,ab,kw	5219
#3	#1 OR #2	5219
#4	(isatuximab OR Sarclisa*):ti,ab,kw	49

#5	(pomalidomid* OR Imnovid* OR Pomalyst* OR Actimid*):ti,ab,kw	307
#6	[mh Dexamethasone]	4444
#7	dexamethason*:ti,ab,kw	114034
#8	#4 AND #5 AND (#6 OR #7)	24
#9	(carfilzomib OR Kyprolis*):ti,ab,kw	330
#10	(#6 OR #7) AND #9	266
#11	[mh Bortezomib]	424
#12	(bortezomib OR Velcade*):ti,ab,kw	1892
#13	#5 AND (#6 OR #7) AND (#11 OR #12)	144
#14	#3 AND (#8 OR #10 OR #13)	383
#15	("conference abstract" OR review):pt	173437
#16	NCT*:au	190433
#17	("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so	327385
#18	#15 OR #16 OR #17	500968
#19	#14 NOT #18	79

10.2 Artikler vurderet på fuldtekstniveau

TABEL A 3 ARTIKLER VURDERET PÅ FULDTEKSTNIVEAU

Forfatter, år	Titel	Intervention	Komparator	NCT-nummer	Inklusion /eksklusion	Begrundelse
Attal et al. 2019(1)	Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study.	IsaPomDex	PomDex	ICARIA-MM (NCT02990338)	Inklusion	Matcher inklusionskriterier
Dimoloulos et al. 2020(2)	Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis				Inklusion	Matcher inklusionskriterier

Forfatter, år	Titel	Intervention	Komparator	NCT-nummer	Inklusion /eksklusion	Begrundelse
Dimopoulos et al. 2016(5)	Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open label, multicentre study	CarDex	BorDex	ENDEAVOR (NCT01568866)	Inklusion	Matcher inklusionskriterier
Dimopoulos et al. 2017(6)	Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial.				Inklusion	Matcher inklusionskriterier
Moreau et al. 2017(7)	Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study.				Inklusion	Matcher inklusionskriterier
Orlowski et al. 2019(8)	Carfilzomib-Dexamethasone vs Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups.				Inklusion	Matcher inklusionskriterier
Ludwig et al. 2019(12)	Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: Carfilzomib dexamethasone vs bortezomib dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma				Inklusion	Matcher inklusionskriterier

Forfatter, år	Titel	Intervention	Komparator	NCT-nummer	Inklusion /eksklusion	Begrundelse
Richardson et al. 2019(3)	Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial.				Inklusion	Matcher inklusionskriterier
Weisel et al. 2020(4)	Health-related quality-of-life results from the phase 3 OPTIMISMM study: pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma	PomBorDex	BorDex	OPTIMISMM (NCT01734928)	Inklusion	Matcher inklusionskriterier

10.3 Resultater per studie

10.3.1 Resultater for ICARIA-MM

TABEL A 4 RESULTATER FOR ICARIA-MM

Navn:		ICARIA-MM									
NCT nummer:		NCT02990338									
Endemål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Absolutte effektforskel			Relative effektforskel			Beskrivelse af metode	Referencer
				Forskel	95% CI	P-værdi	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P-værdi		
Median overlevelse (OS)	IsaPomDex	154	i.n. () mdr.	NA	NA	NA	HR: 0,68	0,46-1,02	0,06	Estimeret ved anvendelse af Kaplan-Meier metoden. Konfidensintervaller for KM estimater er udregnet ved log-log transformation af overlevelseshfunktionen og Brookmeyer og Crowley metoder. Stratificerede for alder og antal af tidligere behandlinger.	(1)
	PomDex	153	i.n. () mdr.								
Median PFS	IsaPomDex	154	11,5 (8,9-13,9) mdr.	5,0		0,003	HR: 0,59	0,44-0,81	0,001	Estimeret ved anvendelse af Kaplan-Meier metoden. Konfidensintervaller for KM estimater er udregnet ved log-log transformation af overlevelseshfunktionen og Brookmeyer og Crowley metoder. Stratificerede for alder og antal af tidligere behandlinger.	(1)
	PomDex	153	6,5 (4,5-8,3) mdr.								
Behandlingsophør grundet uønsket hændelser	IsaPomDex	152	11 (7,2%)	-4,5	-8,97 - -0,03	0,05	RR: 0,57	0,28-1,15	0,12	Forskel mellem grupperne blev sammenlignet med Mantel-Haenszel test og estimeret risk ratio (RR) og 95% CI.	(1)
	PomDex	149	19 (12,8%)								

Livskvalitet	IsaPomDex	154	0,18 (SD: 0.03)	0,68	0,67 – 0,69	<0,001		Ændring i Global QoL domænet i QLQ-C30 for hver cyklus er baseret på flexible longitudinal analyses (latent growth modellering: LGM) tilgang	(1)
	PomDex	153	-0,50 (SD: 0,05)						

Forkortelser: i.n. = ikke nået

10.3.2 Resultater for ENDEAVOR

TABEL A 5 RESULTATER FOR ENDEAVOR

Navn:		ENDEAVOR									
NCT nummer:		NCT01568866									
Endemål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Absolutte effektforskel			Relative effektforskel			Beskrivelse af metode	Referencer
				Forskel	95% CI	P-værdi	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P-værdi		
Median overlevelse (OS)	CarDex	464	39,5 mdr.	11,1	NR	NR	HR: 0,75	0,59- 0,96	NR	Estimeret ved anvendelse af Kaplan-Meier metoden. Konfidensintervaller for KM estimater er udregnet ved log-log transformation. Stratificeret Cox proportional hazards model.	(8)
	BorDex	465	28,4 mdr.								
Median PFS	CarDex	464	9,7 mdr.	3,1	NR	NR	HR: 0,73	0,53- 1,01	NR	Estimeret ved anvendelse af Kaplan-Meier metoden. Konfidensintervaller for KM estimater er udregnet ved log-log transformation. Stratificeret Cox proportional hazards model.	(7)
	BorDex	465	6,6 mdr.								
Behandlingsophør grundet uønsket hændelser	CarDex	463	117 (25,3%)	1,6%	-3,9 – 7,1	0,57	RR: 1,07	0,85- 1,34	0,58	Forskel mellem grupperne blev sammenlignet med Mantel-Haenszel test og estimeret risk ratio (RR) og 95% CI.	(15)
	BorDex	456	108 (23,7%)								

Livskvalitet	CarDex	464	NR	LS mean: 3,51 1,97-5,06 <0.0001	NA	NA	NA	Ændring i Global QoL domænet i QLQ-C30 fra baseline er baseret på en mixed-model repeated measure tilgang. Resultater præsenteres som least mean squares forskel mellem grupperne.	(12)
	BorDex	465	NR						

10.3.3 Resultater for OPTIMISMM

TABEL A 6 RESULTATER FOR OPTIMISMM

Navn:		OPTIMISMM									
NCT nummer:		NCT01734928									
Endemål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Absolutte effektforskel			Relative effektforskel			Beskrivelse af metode	Referencer
				Forskel	95% CI	P-værdi	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P-værdi		
Median overlevelse (OS)	PomBorDex	281	i.n.	NR	NR	NR	HR: 0,98	0,73-1,32	0,89	Overlevelseshæfter er baseret på Kaplan–Meier estimatoren. HR er baseret på en Cox proportional hazards model stratificeret for alder, antal tidl. behandlinger og konc. af β2 mikroglobulin	(3)
	BorDex	278	i.n.								
Median PFS	PomBorDex	281	11,2 mdr. (6,66-13,73)	4,1	NR	NR	HR: 0,61	0,49-0,77	<0,0001	Overlevelseshæfter er baseret på Kaplan–Meier estimatoren. HR er baseret på en Cox proportional hazards model stratificeret for alder, antal tidl. behandlinger og konc. af β2 mikroglobulin	(3)
	BorDex	278	7,1 mdr. (5,88-8,48)								
Behandlingsophør grundet uønsket hændelser	PomBorDex	278	31 (11%)	-7,3	-0,13 - -0,01	0,01	RR: 0,60	0,40 - 0,91	0,02	Forskel mellem grupperne blev sammenlignet med Mantel-Haenszel test og	(3)
	BorDex	270	50 (19%)								

								estimeret risk ratio (RR) og 95% CI.			
Livskvalitet	PomBorDex	240	61,0 (SD: 23,2)	-2,914	NR	0,02	NA	NA	NA	Ændring i Global QoL domænet i QLQ-C30 fra baseline er baseret på en mixed-model repeated measure tilgang. Resultater præsenteres som least mean squares forskel mellem grupperne.	(3)
	BorDex	209	63,5 (SD: 21,3)								

10.4 Resultater per PICO

TABEL A 7 RESULTATER FOR KLINISKE SPØRGSMÅL 1

Resultat per effektmål	Kvantitativ sammenligning kun mulig overfor PomDex							Metode anvendt
	Studier inkluderet i analysen	Absolutte forskel i effekt			Relative forskel i effekt			
		Forskel	CI	P-værdi	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P-værdi	
Median overlevelse (OS)	1	NA	NA	NA	HR: 0,68	0,46-1,02	0,06	Estimeret ved anvendelse af Kaplan-Meier metoden. Konfidensintervaller for KM estimerer er udregnet ved log-log transformation af overlevelseshfunktionen og Brookmeyer og Crowley metoder. Stratificerede for alder og antal af tidligere behandlinger.
Median progressionsfri overlevelse (PFS)	1	5,0		0,003	HR: 0,59	0,44-0,81	0,001	Estimeret ved anvendelse af Kaplan-Meier metoden. Konfidensintervaller for KM estimerer er udregnet ved log-log transformation af overlevelseshfunktionen og Brookmeyer og Crowley metoder. Stratificerede for alder og antal af tidligere behandlinger.
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	1	-4,5	-8,97 - -0,03	0,05	RR: 0,57	0,28- 1,15	0,12	Forskel mellem grupperne blev sammenlignet med Mantel-Haenszel test og estimeret risk ratio (RR) og 95% CI.

Livskvalitet	1	0,68	0,67 – 0,69	<0,001				Ændring i Global QoL domænet i QLQ-C30 for hver cyklus er baseret på flexible longitudinal analyses (latent growth modelling: LGM) tilgang
--------------	---	------	-------------	--------	--	--	--	--

TABEL A 8 RESULTATER FOR KLINISKE SPØRGSMÅL 2

Resultat per effektmål	Studier inkluderet i analysen	Absolutte forskel i effekt			Relative forskel i effekt			Metode anvendt
		Forskel	CI	P-værdi	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P-værdi	
Median overlevelse (OS)	1	NA	NA	NA	HR: 0,68	0,46-1,02	0,06	Estimeret ved anvendelse af Kaplan-Meier metoden. Konfidensintervaller for KM estimerer er udregnet ved log-log transformation af overlevelsesfunktionen og Brookmeyer og Crowley metoder. Stratificerede for alder og antal af tidligere behandlinger.
Median progressionsfri overlevelse (PFS)	1	5,0		0,003	HR: 0,59	0,44-0,81	0,001	Estimeret ved anvendelse af Kaplan-Meier metoden. Konfidensintervaller for KM estimerer er udregnet ved log-log transformation af overlevelsesfunktionen og Brookmeyer og Crowley metoder. Stratificerede for alder og antal af tidligere behandlinger.
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	1	-4,5	-8,97 - -0,03	0,05	RR: 0,57	0,28- 1,15	0,12	Forskel mellem grupperne blev sammenlignet med Mantel-Haenszel test og estimeret risk ratio (RR) og 95% CI.
Livskvalitet	1	0,68	0,67 – 0,69	<0,001				Ændring i Global QoL domænet i QLQ-C30 for hver cyklus er baseret på flexible longitudinal analyses (latent growth modelling: LGM) tilgang

Omkostnings- og budgetkonsekvensanalyse
for Isatuximab (Sarclisa®) i kombination med
pomalidomid og dexamethason til 3L+
behandling af patienter med
knoglemarvskræft

Teknisk dokument - ansøgning til Medicinrådet

09-07-2020

Version 1.1

Kontaktperson:

Birgitte Fyhn

Head of Market Access

☎: +45 24886032

✉: Birgitte.Fyhn@sanofi.com

Indhold

Indhold.....	2
Tabeller	4
Figurer	5
Forkortelser	6
1 Opsummering	7
2 Baggrund	8
2.1 Patientpopulationen	8
2.2 Isatuximab i kombination med pomalidomid of dexamethason	8
2.3 Nuværende behandling	9
2.4 Kliniske spørgsmål	9
3 Metode	11
3.1 Antagelser og forudsætninger for analysen	11
3.2 Modelbeskrivelse	11
3.2.1 Modelstruktur.....	11
3.2.2 Rationale for modelstrukturen	12
3.3 Tilgængelig evidens	12
3.3.1 Klinisk effektivitet.....	12
3.4 Kliniske data	13
3.4.1 Patienter som ikke er refraktære for daratumumab	13
3.4.2 Patienter som er refraktære for daratumumab.....	18
3.4.3 Utilsigtede hændelser	18
3.5 Perspektiv.....	19
3.6 Tidshorisont og modelcyklusvarighed	19
3.7 Diskonteringsrate	19
3.8 Ressourceforbrug og omkostninger	19
3.8.1 Omkostninger relateret til interventionen og komparatorer.....	20
3.8.2 Omkostninger til rutinemæssig pleje	21
3.8.3 Omkostninger til utilsigtede hændelser.....	21
3.8.4 Patient- og transportomkostninger	23
3.8.5 Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer	24
3.8.6 Opsummering af base-case	26
3.8.7 Følsomheds- og scenarieanalyser	27
4 Resultater.....	29
4.1 Base-case	29
4.1.1 Patienter som ikke er refraktære for daratumumab	29
4.1.2 Patienter som er refraktære for daratumumab.....	29
4.2 Scenarieanalyser	31
4.2.1 Patienter som ikke er refraktære for daratumumab	31

4.2.2	Patienter som er refraktære for daratumumab.....	32
5	Budgetkonsekvensanalyse	33
5.1	Metode	33
5.1.1	Patientantal	33
5.1.2	Markedsandele.....	33
5.1.3	Omkostninger.....	34
5.2	Resultater.....	34
6	Diskussion.....	35
7	Referencer	36
	Appendix A: PH test.....	38

Tabeller

Tabel 1: Komparator for patienter som ikke er refraktære for daratumumab	10
Tabel 2: Komparatorer for patienter som er refraktære for daratumumab	10
Tabel 3: Kliniske forsøg inkluderet for efficacy ift. progressionsfri overlevelse	12
Tabel 4: Parametrisk distribution anvendt for PFS for IsaPomDex og PomDex	13
Tabel 5: Hazard Ratio for IsaPomDex vs. PomDex for PFS.....	14
Tabel 6: Statistisk fit (AIC og BIC) for de parametriske funktioner til observeret IsaPomDex PFS-data.....	14
Tabel 9: Parametrisk distribution anvendt for PFS On TRT for IsaPomDex og PomDex	16
Tabel 10: Hazard Ratio for IsaPomDex vs. PomDex for PFS On TRT	16
Tabel 11: Statistisk fit (AIC og BIC) for de parametriske funktioner til observeret IsaPomDex PFS On TRT -data.....	17
Tabel 13: Hazard Ratio for IsaPomDex vs. komparatorer for PFS	18
Tabel 14 Rater for utilsigtede hændelser af grad 3+	19
Tabel 15: Lægemedlpriser, AIP	20
Tabel 16: Enhedsomkostninger for lægemiddeladministration	21
Tabel 17: Enhedsomkostninger for monitorering, PFS Off TRT	21
Tabel 18 Enhedsomkostninger for utilsigtede hændelser.....	22
Tabel 19: Patient- og transportomkostninger i forbindelse med administration	23
Tabel 20: Patient- og transportomkostninger, PFS Off TRT	23
Tabel 21: Fordelingen af efterfølgende behandlingsregimer fra ICARIA-MM	24
Tabel 22: Lægemedlpriser for efterfølgende behandlingsregimer, AIP	24
Tabel 23: Stratificerede omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer, CD38-naive patienter	25
Tabel 24: Opsummering af centrale base-case parametre for de to populationer	26
Tabel 25: Scenarieanalyser for patienter som ikke er refraktære for daratumumab	27
Tabel 26: Scenarieanalyser for patienter som er refraktære for daratumumab, IsaPomDex vs. CarDex.....	28
Tabel 27: Resultater af base-casen: Diskonterede omkostninger samt diskonterede inkrementelle omkostninger for IsaPomDex vs. PomDex, CD38-naive patienter	29
Tabel 28: Resultater af base-casen: Diskonterede omkostninger samt diskonterede inkrementelle omkostninger for IsaPomDex vs. CarDex, patienter som er refraktære for daratumumab	30
Tabel 29: Resultater af base-casen: Komplet inkrementel analyse, patienter som er refraktære for daratumumab.....	30
Tabel 30: Resultater af scenarieanalyserne, CD38-naive patienter	31
Tabel 31: Resultater af scenarieanalyserne, CD38-refraktære patienter	32
Tabel 32: Markedsandele for patienter som ikke er refraktære for daratumumab.....	33
Tabel 33 Resultater: Estimerede budgetkonsekvenser per år over de næste fem år (DKK), CD38-naive patienter.	34
Tabel 34 Resultater: Estimerede budgetkonsekvenser per år over de næste fem år (DKK), CD38-refraktære patienter.....	34

Figurer

Figur 1: Grafisk illustration af den forsimplede Partitioned Survival Model	12
Figur 2: Median PFS for ICARIA-MM studiet	13
Figur 3: Visuelt fit for de parametriske funktioner	15
Figur 4: PFS On TRT for ICARIA-MM studiet.....	15
Figur 5: Visuelt fit for de parametriske funktioner, PFS on TRT	17
Figur 6: Plot af Smoothed Schoenfeld Residuals for PFS IsaPomDex vs. PomDex 3L+ population	38
Figur 7: Hazard Rates PFS, 3L+ population	39
Figur 8: Transformation Diagnostics, PFS	39
Figur 9: Treatment Effect Overlay Diagnostics, PFS	40
Figur 10: Plot af Smoothed Schoenfeld Residuals for PFS On TRT IsaPomDex vs. PomDex 3L+ population	40
Figur 11: Hazard Rates PFS on TRT, 3L+ population	41
Figur 12: Transformation Diagnostics, PFS ON TRT	41
Figur 13: Treatment Effect Overlay Diagnostics, PFS ON TRT	42

Forkortelser

AE	Utilsigtet hændelse
AFT	Accelerated failure time
AIC	Akaike's Information Criterion
BIC	Bayesian Information Criterion
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DRG	Diagnoserelaterede grupper
DSA	Deterministisk sensitivetsanalyse
EMA	European Medicines Agency
HR	Hazard ratio
KM	Kaplan-Meier
OS	Samlet overlevelse
PartSA	Partitioned Survival
PFS	Progressionsfri overlevelse
PH	Proportional hazards
PPS	Post-progression survival
RCT	Randomized controlled trial
SLR	Systematisk litteraturreview

1 Opsummering

Den 11. juni 2020 offentliggjordes Medicinrådets protokol for vurdering af isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason (IsaPomDex) til behandling af voksne patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har fået mindst to behandlinger (3L+). Protokollen omfattede to kliniske spørgsmål:

1. Hvilken værdi har IsaPomDex sammenlignet med eksisterende standardbehandling til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst to behandlinger, og som er refraktære for daratumumab?
2. Hvilken værdi har IsaPomDex sammenlignet med eksisterende standardbehandling til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst to behandlinger?

For klinisk spørgsmål 1 blev følgende komparatorer valgt: carfilzomib i kombination med dexamethason (CarDex), pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason (PomBorDex), og pomalidomid i kombination med dexamethason (PomDex). For klinisk spørgsmål 2 blev PomDex valgt som den relevante komparator.

Metoder

En forsimplet partitioned survival (PartSA) model med to stadier (progressionsfri sygdom i behandling [PFS On TRT], og progressionsfri sygdom i uden behandling [PFS Off TRT]), blev udviklet for at estimere de inkrementelle omkostninger per patient for IsaPomDex sammenlignet med de relevante komparatorer. Omkostningsanalysen er delvist indlejret i budgetkonsekvensmodellen, og resultaterne fra omkostningsanalysen er således anvendt som direkte input til budgetkonsekvensmodellen.

Modellen er primært baseret på resultaterne fra ICARIA-MM, et fase III kontrolleret lodtrækningsforsøg (RCT). ICARIA-MM er et igangværende head-to-head forsøg, der sammenligner IsaPomDex med PomDex til behandling af voksne patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har fået mindst to behandlinger (3L+).

To patientpopulationer er analyseret i modellen på baggrund af Medicinrådets protokol. Der var ikke specifikke effektdata for patienter, der er refraktære for daratumumab. Derfor anvendtes data fra ICARIA-MM intention-to-treat (ITT)-populationen til at estimere effekten af IsaPomDex og PomDex for denne population. For at estimere den relative effekt af CarDex og PomBorDex sammenlignet med IsaPomDex udarbejdedes indirekte naive analyser med IsaPomDex (ITT) som reference.

For at estimere effekten af IsaPomDex sammenlignet med PomDex til patienter, som ikke er refraktære for daratumumab, blev ITT-populationen for ICARIA-MM anvendt.

Modellen anvender en tidshorisont (8 år). Omkostninger diskonteres med 4% per år i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning[1]. Modellen har et begrænset samfundsperspektiv og inkluderer lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, omkostninger til uønskede hændelser, patientomkostninger samt transportomkostninger.

Resultater

Base-casen for patienter som er refraktære for daratumumab viser inkrementelle diskonterede omkostninger for IsaPomDex på [redacted] sammenlignet med CarDex, [redacted] sammenlignet med PomBorDex, [redacted] sammenlignet med PomDex.

Base-casen for patienter som er refraktære for daratumumab viser inkrementelle diskonterede omkostninger for IsaPomDex på [redacted] sammenlignet med PomDex.

Budgetkonsekvensene estimeres i år 5 til at være ca. [redacted] og [redacted] for hhv. patienter som er refraktære for daratumumab, og som ikke er refraktære for daratumumab.

2 Baggrund

Isatuximab (Sarclisa®) er i kombination med pomalidomid og dexamethason indiceret til behandling af voksne patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har fået mindst to behandlinger (3L+). Sanofi er markedsføringsstilladelsesindehaver af isatuximab, og ansøger Medicinrådet om anbefaling af isatuximab som mulig standardbehandling på de danske hospitaler. Dette dokument beskriver de økonomiske analyser, som er en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet.

2.1 Patientpopulationen

Knoglemarvskræft er en uhelbredelig, livstruende og livsforkortende, men behandlingsfølsom hæmatologisk kræftsygdom. Sygdommen skyldes, at én type af hvide blodlegemer i knoglemarven ændrer karakter og herved ondartede (maligne plasmaceller). Patienten kan på grund af nedsat funktion af knoglemarven opleve symptomer på svækket immunforsvar som infektioner og på 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 ikkefunktionelt antistof (M-komponenten) eller dele heraf (lette kæder) i blod og urin. M-komponenten og de lette kæder dannes af de maligne plasmaceller. Hos nogle patienter vil M-komponenten og/eller de lette kæder give anledning til nyreskader eller egentligt nyresvigt [2].

Knoglemarvskræft er den næsthøypigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark, hvor i alt ca. 2.300 patienter anslås at leve med sygdommen [3]. Der diagnosticeres ca. 380 behandlingskrævende patienter om året i Danmark, og medianalder ved diagnose er ca. 71 år [4].

For nydiagnosticerede patienter vil behandlingen være højdosiskemoterapi med stamcellestøtte (HDT/STS), såfremt patienten vurderes at kunne tolerere dette. Patienter, som modtager denne behandling, har en væsentlig bedre prognose end de, der ikke er egnede. Halvdelen af de patienter, der behandles med HDT/STS, er fortsat i live efter ca. 7 år (den mediane overlevelse), mens patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS, har en medianoverlevelse på ca. 3 år [5]. Denne gruppe omfatter især de ældste patienter (over 70 år). Prognosen er, udover patientens alder, afhængig af komorbiditeter ved diagnostidspunktet, prognostisk stadium (International Staging System), og genetiske ændringer i de maligne plasmaceller. Uafhængigt af hvilken behandling patienten modtager i 1. linje, vil en lille andel af patienterne have refraktær (upåvirkelig) sygdom over for behandlingen, og alle patienterne vil på et tidspunkt få behandlingskrævende relaps (tilbagefald) og dermed 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 [6]. Således er der et frafald på ca. 1/3 af kohorten for hver behandlingslinje. På baggrund af dette vurderer fagudvalget, at ca. 200 i Danmark årligt vil få behandling i 3. linje. Patientgruppen er heterogen, og prognosen afhænger af tidligere behandling. Den mediane overlevelse for patienter, der er refraktære overfor immunmodulerende stoffer og proteasomhæmmere, er angivet at være ca. 9 måneder [7].

2.2 Isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason

Isatuximab er et nyt lægemiddel til behandling af knoglemarvskræft. Isatuximab har ikke andre indikationer. Godkendelsesprocessen i Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) forløber i normal procedure.

Isatuximab er et monoklonalt antistof, som binder til et glykoprotein på overfladen af celler, kaldet CD38. CD38 er overudtrykt på maligne plasmaceller og er involveret i plasmacellernes regulering af apoptose (reguleret celledød). Binding af isatuximab til receptoren medfører derfor, at plasmacellen dør.

I den ansøgte behandlingskombination er isatuximab kombineret med pomalidomid og dexamethason (IsaPomDex) og er indiceret til *patienter med relaps og refraktær knoglemarvskræft, som har modtaget mindst to tidligere behandlinger inklusive lenalidomid og en proteasomhæmmer, og som udviste sygdomsprogression under den sidste behandling*. Til denne indikation skal IsaPomDex doseres som følger:

I serier a 28 dage til progression eller uacceptabel toksicitet:

- Isatuximab 10 mg/kg i.v. på dag 1, 8, 15 og 22 i serie 1 og dag 1 og 15 i efterfølgende serier.
- Pomalidomid 4 mg p.o. på dag 1-21 i hver serie.
- Dexamethason:
 - ≤ 75 år: 40 mg p.o. eller i.v. på dag 1, 8, 15 og 22 i hver serie.
 - ≥ 75 år: 20 mg p.o. eller i.v. på dag 1, 8, 15 og 22 i hver serie.

2.3 Nuværende behandling

Behandlingen ved relaps af knoglemarvskræft er medicinsk. Behandlingen er oftest en kombination af flere lægemidler, som angriber kræftcellerne på forskellige måder, hvorved effekten generelt er større end ved behandling med et enkelt lægemiddel [8]. Behandlingen er ikke kurativ, så ud over forlænget overlevelse er målet med behandlingen at give patienterne længst mulige sygdomsfrie perioder med bedst mulig livskvalitet.

I henhold til behandlingsvejledningen for knoglemarvskræft vil behandlingsvalget i 2. linje typisk være en behandlingskombination indeholdende daratumumab. Herefter vil patienterne typisk blive behandlet med carfilzomib i kombination med dexamethason (CarDex), inden der vælges et pomalidomidholdigt regime [4]. I dansk klinisk praksis vil komparatorer, når patienten har modtaget mindst to tidligere behandlinger, typisk være CarDex og ved relaps, herefter pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason (PomBorDex) eller pomalidomid i kombination med dexamethason (PomDex).

Behandlingsvalget foretages i samråd mellem læge og patient under hensyntagen til effekt af tidligere behandling, bivirkninger til tidligere behandlinger, performansstatus (funktionsniveau), komorbiditet og patientpræferencer, herunder antallet af behandlingsfremmøder. Der tages også hensyn til eventuel manglende respons overfor lægemidler, der er indgået i tidligere behandlinger.

2.4 Kliniske spørgsmål

IsaPomDex er indiceret til patienter, der tidligere har modtaget mindst to behandlinger. De fleste af disse patienter vil have fået daratumumab indtil progression som en af deres tidligere behandlinger og dermed være refraktære over for daratumumab. Fagudvalget anslår, at ca. 80% kan have fået daratumumab indtil progression. Da isatuximab og daratumumab begge binder til CD38, ønsker fagudvalget at opstille to kliniske spørgsmål, opdelt på om patienterne er refraktære over for daratumumab eller ej [9].

De relevante populationer for denne ansøgning er således:

- Voksne patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget mindst to tidligere behandlinger inklusive lenalidomid og en proteasomhæmmer, og som har haft progression på den seneste behandlingslinje, og som ikke er refraktære for daratumumab.
- Voksne patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget mindst to tidligere behandlinger inklusive lenalidomid og en proteasomhæmmer, som har haft progression på den seneste behandlingslinje, og som er refraktære for daratumumab.

Komparatorer og dosering for de to populationer fremgår af **Tabel 1** og **Tabel 2**.

Table 1: Comparator for patients who are not refractory to daratumumab

Patients who are <u>not</u> refractory to daratumumab	
Comparator	Dosing
PomDex (28 days series)	Pomalidomid: 4 mg p.o. on days 1-21 in each series.
	Dexamethason: 40 mg p.o. on days 1, 8, 15 and 22.

Table 2: Comparators for patients who are refractory to daratumumab

Patients who are <u>refractory</u> to daratumumab	
Comparator	Dosing
CarDex (28 days series)	Carfilzomib: 20 mg/m ² i.v. on days 1 and 2 in series 1. 56 mg/m ² on days 8, 9, 15, and 16 in series 1. 56 mg/m ² on days 1, 2, 8, 9, 15 and 16 in series 2.
	Dexamethason: 20 mg p.o. on days 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 and 23.
PomBorDex (21 days series)	Pomalidomid 4 mg (recommended starting dose) p.o. on days 1-14 in repeated 21-day series until progression.
	In the first 8 series bortezomib 1,3 mg/m ² i.v. or s.c. on days 1, 4, 8 and 11. From series 9 onwards bortezomib 1,3 mg/m ² s.c. on days 1 and 8.
PomDex (28 days series)	In the first 8 series dexamethason 20 mg p.o. on days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 and 12. From series 9 onwards dexamethason 20 mg p.o. on days 1, 2, 8, and 9.
	Pomalidomid: 4 mg p.o. on days 1-21 in each series.
	Dexamethason: 40 mg p.o. on days 1, 8, 15 and 22.

3 Metode

3.1 Antagelser og forudsætninger for analysen

Den økonomiske model har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger pr. patient for IsaPomDex sammenlignet med nuværende standardbehandling ved 3L+ behandling af knoglemarvskræft.

Sammenligningen er udarbejdet for de to separate kliniske spørgsmål, og inkluderer de relevante komparatorer for hvert kliniske spørgsmål. Der er udarbejdet en separat model for hvert enkelte kliniske spørgsmål.

For patientpopulationen, som ikke er refraktære for daratumumab, er sammenligningen med PomDex udarbejdet på baggrund af det randomiserede fase III-forsøg ICARIA-MM [10], der sammenligner IsaPomDex med PomDex ved 3L+ behandling af knoglemarvskræft.

For patientpopulationen som er refraktære for daratumumab er sammenligningen af mere narrativ karakter, eftersom datagrundlaget er begrænset. Effekten af CarDex er undersøgt i det randomiserede fase III-forsøg ENDEAVOR [11]–[14], som omfatter patienter med knoglemarvskræft, der har modtaget 1-3 tidligere behandlinger. Effekten af PomBorDex er undersøgt i det randomiserede fase III-forsøg OPTIMISMM [15], som omfatter patienter med knoglemarvskræft, der har modtaget ≥ 1 tidligere behandlinger. Refraktæritet for anti-CD38-behandling er et eksklusionskriterie i ICARIA-MM, og både ENDEAVOR og OPTIMISMM omfatter patienter i tidligere behandlingslinjer end den relevante population for denne analyse. Der forelægges på nuværende tidspunkt således ikke data til at udarbejde en justeret statistisk sammenligning af IsaPomDex og de relevante komparatorer for dette kliniske spørgsmål. I mangel på alternativer tages der for IsaPomDex udgangspunkt i samme datagrundlag for begge kliniske spørgsmål.

En detaljeret gennemgang af den kliniske evidens kan findes i afsnit 3.3.

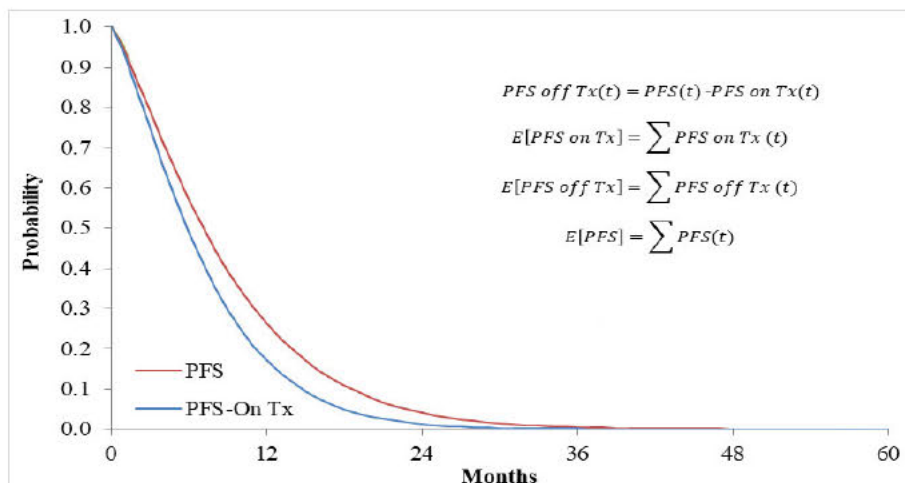
3.2 Modelbeskrivelse

3.2.1 Modelstruktur

Modellen er baseret på en forsimplet partitioned survival (PartSA) modelstruktur. Patienter begynder i helbredsstadiet 'præ-progression', hvor de modtager behandling med enten IsaPomDex eller den relevante komparator, og er enten stabile eller responderer på behandlingen. Over tid bevæger patienter sig enten direkte til stadiet 'død', eller til helbredsstadiet 'post-progression', som er det absorberende stadie i modellen. Overlevelse modelleres ikke eksplicit i modellen. Imens patienterne er i helbredsstadierne 'præ-progression' modtager de rutinemæssig pleje, uanset hvilken behandlingsarm de befinder sig i. Ved progression har patienterne mulighed for at modtage efterfølgende behandlingsregimer. Dette inkluderes som en engangsomkostning ved indgangen til stadiet 'post-progression'.

Andelen af patienter i helbredsstadiet 'præ-progression' reduceres over tid i henhold til de behandlingsspecifikke (tidsvariable) hazard-rater, som patienterne forlader stadiet med, tilsvarende progressionsfri overlevelse (PFS). Forventede omkostninger udregnes for hver behandlingsarm ved at multiplicere andelen af patienter i stadiet 'præ- og post-progression' med det tilsvarende ressourceforbrug i stadiet (diskonteret over tid). En grafisk illustration af modellen fremgår af **Figur 1**.

Figur 1: Grafisk illustration af den forsimplede Partitioned Survival Model



3.2.2 Rationale for modelstrukturen

Denne forsimplede PartSA er valgt, eftersom de samlede omkostninger næsten udelukkende udgøres af lægemiddelomkostningerne, og omkostningerne forbundet med død er minimale. Samtidig påvirkes OS post PFS i de kliniske studier af efterfølgende behandlingsregimer, hvilket gør det udfordrende at modellere OS som en direkte funktion af den originale randomisering. Tilgangen tillader en mere simpel modelstruktur med færre antagelser. Denne tilgang er samtidig accepteret af Amgros i tidligere ansøgninger inden for knoglemarvskræft [16], [17].

3.3 Tilgængelig evidens

3.3.1 Klinisk effektivitet

Et systematisk litteraturreview (SLR) blev udarbejdet på baggrund af de relevante komparatorer angivet i protokollen. For interventionen og komparatorerne blev der identificeret tre studier omhandlende hhv. IsaPomDex og PomDex (n=1), CarDex (n=1), og PomBorDex (n=1), som rapporterede PFS KM-kurver. Disse studier opsummeres i **Tabel 3**.

Tabel 3: Kliniske forsøg inkluderet for efficacy ift. progressionsfri overlevelse

	ICARIA-MM	ENDEAVOR	OPTIMISMM
Studiedesign	Fase 3, randomiseret, ublindat	Fase 3, randomiseret, ublindat	Fase 3, randomiseret, ublindat
Start	December 2016	Juni 2012	Januar 2013
Slut	Marts 2021	Februar 2018	Maj 2022
Intervention (antal pt.)	IsaPomDex (154)	CarDex (464)	PomBorDex (281)
Komparator (antal pt.)	PomDex (153)	BorDex (465)	BorDex (278)
Population	≥ 2 tidligere behandlinger	1-3 tidligere behandlinger	≥ 1 idligere behandlinger
PFS Kaplan-Meier	Ja	Ja	Ja
Længste opfølgningstid	16,0 mdr.	44,3 mdr.	26,2 mdr.

Forkortelser: PFS, progressionsfri overlevelse.

3.4 Kliniske data

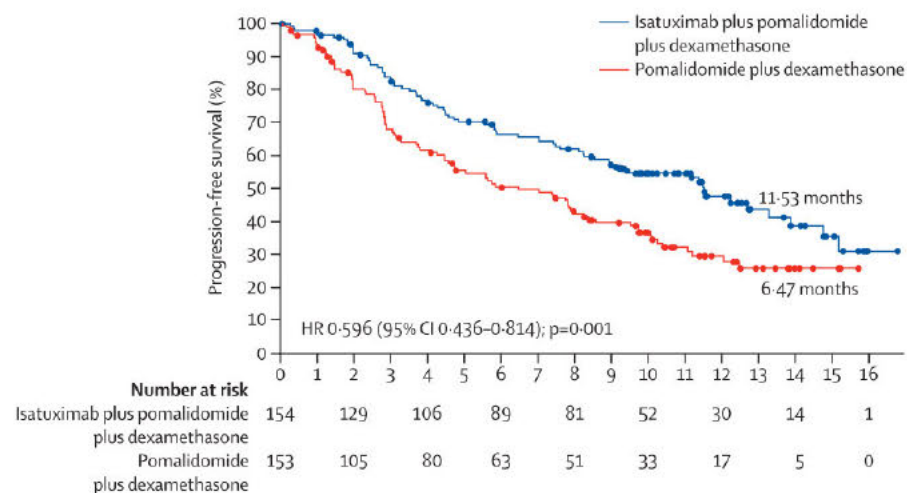
Eftersom data er censurerede i alle tre studier, er det nødvendigt at ekstrapolere de tilgængelige data indtil alle patienter er progredierede.

3.4.1 Patienter som ikke er refraktære for daratumumab

3.4.1.1 Progressionsfri overlevelse

PFS-data fra ICARIA-MM anvendes for denne population.

Figur 2: Median PFS for ICARIA-MM studiet



3.4.1.1.1 Valg af parametrisk distribution

Tabel 4: Parametrisk distribution anvendt for PFS for IsaPomDex og PomDex

Valgt distribution	Exponentiel
AIC-rang	Tredje (de bedste tre ligger inden for en numerisk forskel på 3 – i.e. svag evidens for betydende forskel i fit)
BIC-rang	Første (de bedste tre ligger inden for en numerisk forskel på 6,1 – i.e. stærk evidens for betydende forskel i fit)
Visuel inspektion	Godt visuelt fit til de observerede KM data
Behandlingseffekt	PH-model passende baseret på treatment effect diagnostics
Klinisk plausibilitet	Selvom der ikke er nogen eksterne data til rådighed for at validere de langsigtede fremskrivninger, giver distributionen fremskrivning af PFS for IsaPomDex, der ca. 10% efter tre år, under 5% ved fem år og tæt på nul med 10 år, hvilket ikke er urimeligt i betragtning af relativt dårlige prognose for disse patienter.
Kommentar	Giver fremskrivninger der er "middle of range" af estimerne fra alle distributionerne

Test af proportional hazards (PH)

Hazard rates, Schoenfeld residualer, transformation diagnostics, og treatment effect diagnostics for PFS for 3L+-patienter i ICARIA-MM rapporteres i **Appendix A: PH test**.

Hazard raterne for PomDex-gruppen oscillerer op og ned flere gange mellem måned 2 og 8, hvorefter de bliver stabile. Hazard raterne for IsaPomDex er relativt stabile og lavere end hazards for PomDex i hele opfølgingsperioden. Testen for linearitet af Schoenfeld residualer er ikke statistisk signifikant, hvilket indikerer at en proportional hazards (PH)-distribution ikke er upassende. Den kumulative hazardfunktion (log overlevelse per tid) har en svagt aftagende hældning (undtagen distributionens haler, hvor numbers at risk er lave), hvilket indikerer at distributioner med aftagende hazards ikke er upassende. Treatment effects diagnostics indikerer at PH, proportionelle odds, og accelerated failure time- (AFT) modeller alle er passende.

En PH modelleringstilgang er derfor anvendt i modellen, hvor der tages udgangspunkt i PFS-data for IsaPomDex, og PomDex inkluderes som en kovariat. HR for IsaPomDex vs. PomDex er estimeret gennem cox regression med en enkelt kovariat for behandling. HR fremgår af **Tabel 5**.

Tabel 5: Hazard Ratio for IsaPomDex vs. PomDex for PFS

Parameter	HR	95%CI L	95%CI Ø	P-værdi
Behandling	0,596	0,44	0,81	0,001

Goodness of fit

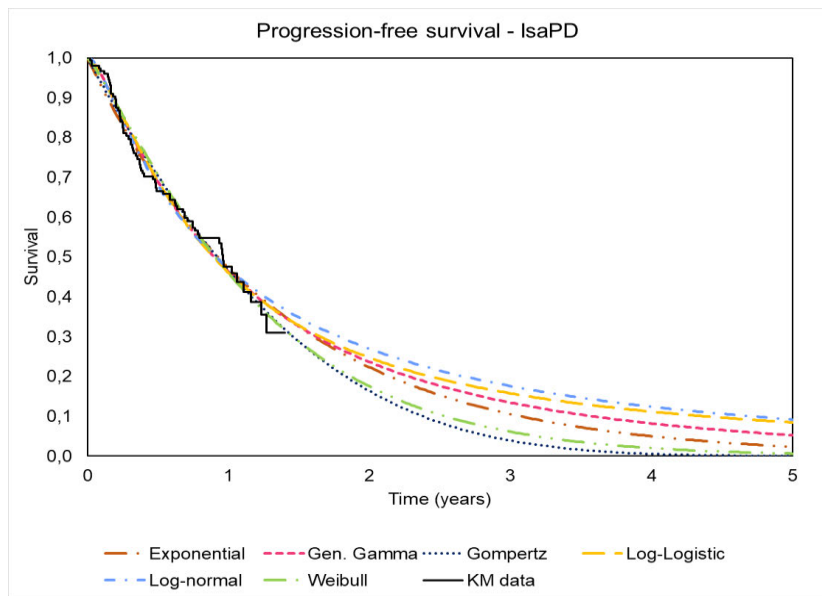
Eftersom både PH, proportionelle odds og AFT-modeller er passende, så testes alle standard parametriske funktioner mhp. deres statistiske fit til det observerede PFS studiedata for IsaPomDex. Dette illustreres i **Tabel 6**.

Alle distributionerne har relativt godt fit til KM-distributionen. Exponentialfunktionen og den log-logistiske funktion har de bedste statistiske fits, når både AIC og BIC vurderes. Exponentialfunktionen er valgt i base-casen, eftersom denne resulterer i "middle of range" langtidsestimater, hvorimod den log-logistiske funktion giver "top of range" (optimistiske) langtidsestimater (se **Figur 4**). Exponentialfunktionen er ligeledes anvendt i Medicinrådets vurdering af EloPomDex til 3L+ behandling af knoglemarvskræft [18].

Tabel 6: Statistisk fit (AIC og BIC) for de parametriske funktioner til observeret IsaPomDex PFS-data

Distribution	AIC	BIC
Exponential	1136.4	1143.9
Log-Logistic	1133.4	1148.3
Lognormal	1135.1	1150.0
Weibull	1138.2	1153.1
Gompertz	1139.4	1154.3
Gen. Gamma	1137.1	1159.5

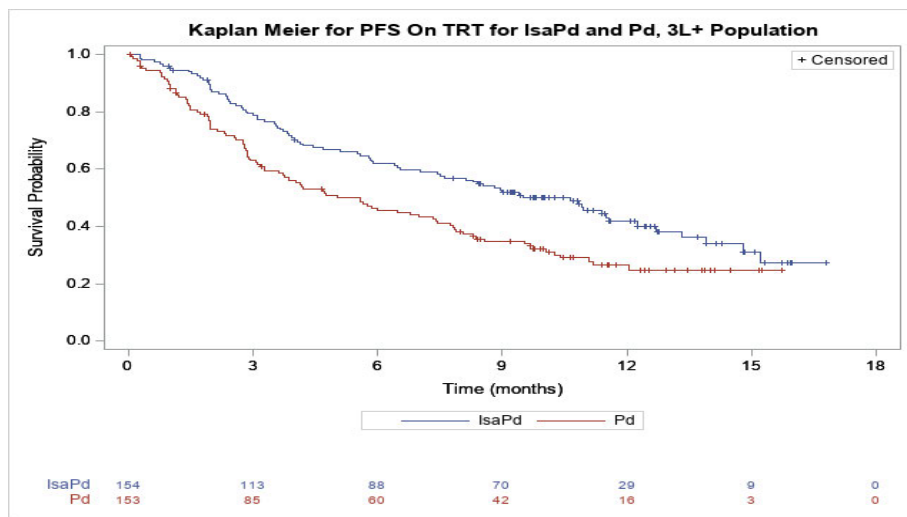
Figur 3: Visuelt fit for de parametriske funktioner



3.4.1.2 Behandlingsvarighed

Behandling af IsaPomDex og PomDex giver indtil progression eller uacceptabel toksicitet. Derfor anvendes PFS On TRT (PFS minus frafald) fra ICARIA-MM til at ekstrapolere behandlingsvarigheden for IsaPomDex og PomDex, da dette mest præcist afspejler den reelle behandlingsvarighed.

Figur 4: PFS On TRT for ICARIA-MM studiet



3.4.1.2.1 Valg af parametrisk distribution

Tabel 7: Parametrisk distribution anvendt for PFS On TRT for IsaPomDex og PomDex

Valgt distribution	Exponentiel
AIC-rang	Femte (de bedste fem ligger inden for en numerisk forskel på 3,6 – i.e. svag evidens for betydende forskel i fit)
BIC-rang	Første (de bedste tre ligger inden for en numerisk forskel på 4,4 – i.e. Positiv evidens for betydende forskel i fit)
Visuel inspektion	Godt visuelt fit til de observerede KM data
Behandlingseffekt	PH-model passende baseret på treatment effect diagnostics
Klinisk plausibilitet	Selvom der ikke er nogen eksterne data til rådighed for at validere de langsigtede fremskrivninger, giver distributionen fremskrivning af PFS On TRT for IsaPomDex, der ca. 8% efter tre år, under 5% ved fem år og tæt på nul med 10 år, hvilket ikke er urimeligt i betragtning af relativt dårlige prognose for disse patienter.
Kommentar	Giver fremskrivninger der er "middle of range" af estimerne fra alle distributionerne

Test af proportional Hazards (PH)

Hazard rates, Schoenfeld residualer, transformation diagnostics, og treatment effect diagnostics for PFS On TRT for 3L+-patienter i ICARIA-MM rapporteres i **Appendix A: PH test**

Hazard rates for PomDex-gruppen oscillerer op og ned flere gange mellem måned 2 og 9, hvorefter de bliver stabile. Hazard rates for IsaPomDex er relativt stabile. Testen for linearitet af Schoenfeld residualer er ikke statistisk signifikant, hvilket indikerer at en PH-distribution ikke er upassende. Den kumulative hazardfunktion (log overlevelse per tid) har en svagt aftagende hældning (undtagen distributionens haler, hvor numbers at risk er lave), hvilket indikerer at distributioner med aftagende hazards ikke er upassende. Treatment effects diagnostics indikerer at PH, proportionelle odds, og AFT-modeller alle er passende.

En PH-modelleringsstilgang er derfor anvendt i modellen, hvor der tages udgangspunkt i PFS-data for IsaPomDex, og PomDex inkluderes som en kovariat. HR fremgår af **Tabel 8**.

Tabel 8: Hazard Ratio for IsaPomDex vs. PomDex for PFS On TRT

Parameter	HR	95%CI L	95%CI Ø	P-værdi
Behandling	0,633	0,47	0,85	0,002

Goodness of fit

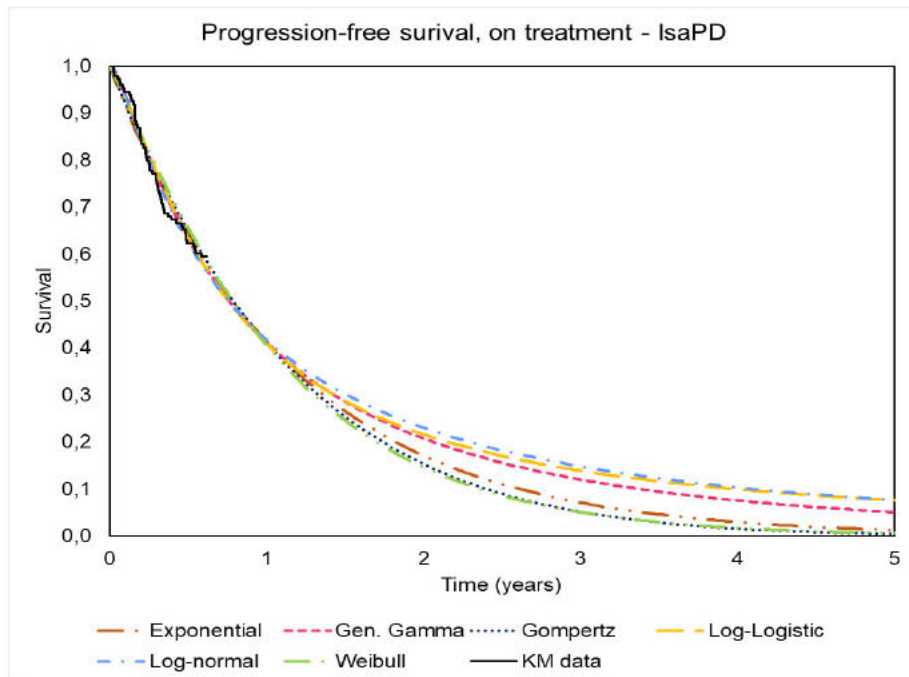
Eftersom både PH, proportionelle odds og AFT-modeller er passende, så testes alle standard parametriske funktioner mhp. deres statistiske fit til det observerede PFS On TRT studiedata for IsaPomDex. Dette illustreres i **Tabel 9**.

Alle distributionerne har relativt godt fit til KM-distributionen. Exponentialfunktionen, den log-logistiske funktion, og den log-normale funktion har de bedste statistiske fits, når både AIC og BIC vurderes. Exponentialfunktionen er valgt i base-casen, eftersom denne resulterer i "middle of range" langtidsestimater, hvorimod den log-logistiske- og log-normalfunktion giver "top of range" (optimistiske) langtidsestimater (se **Figur 5**). Exponentialfunktionen er ligeledes anvendt for PFS, og det ville kræve omfattende retfærdiggørelse at anvende en anden strukturel funktion for dette endepunkt, eftersom det delvist er baseret på samme datasæt.

Tabel 9: Statistisk fit (AIC og BIC) for de parametriske funktioner til observeret IsaPomDex PFS On TRT - data

Distribution	AIC	BIC
Exponential	1219 3	1226 7
Log-Logistic	1215 7	1230 6
Lognormal	1216 2	1231 1
Weibull	1219 5	1234 4
Gompertz	1221 6	1236 5
Gen Gamma	1218 9	1241 3

Figur 5: Visuelt fit for de parametriske funktioner, PFS on TRT



3.4.2 Patienter som er refraktære for daratumumab

3.4.2.1 Progressionsfri overlevelse

I mangel på anden data anvendes ITT PFS-data fra ICARIA-MM for denne population for IsaPomDex og PomDex jf. **Tabel 5**. Det har ikke været muligt at udarbejde justerede indirekte analyser for IsaPomDex vs. hhv. CarDex og PomDex, da der ikke findes studier med en fælles komparator. Der er ydermere stor forskel i patientpopulationerne mellem studierne. For CarDex og PomBorDex er der i stedet udarbejdet naive sammenligninger med IsaPomDex baseret på en Cox regressionsanalyse. HR for komparatorerne fremgår i **Tabel 10**.

Tabel 10: Hazard Ratio for IsaPomDex vs. komparatorer for PFS

IsaPomDex vs.	HR	95%CI L	95%CI Ø	P-værdi
CarDex				
PomBorDex				
PomDex	0,596	0,44	0,81	0,001

Datagrundlag: IsaPomDex og PomDex er ICARIA-MM, CarDex er ENDEAVOR, PomBorDex er OPTIMISMM

3.4.2.2 Behandlingsvarighed

Behandlingsvarighed er for IsaPomDex og PomDex estimeret efter samme metode som redegjort for i afsnit **3.4.1.2**. I mangel på anden data antages behandlingslængden for CarDex og PomBorDex at være lig PFS i base-casen. Denne tilgang er også anvendt for CarDex og PomBorDex i Medicinrådets vurdering af EloPomDex til 3L+ behandling af knoglemarvskræft [18]. Eftersom det teoretisk er muligt, at der er forskel mellem PFS og behandlingslængden for CarDex og PomBorDex, er der inkluderet et scenarie i modellen, hvor HR for CarDex og PomBorDex i **Tabel 10** antages at være gældende for PFS On TRT. Således modelleres behandlingsvarighed for CarDex og PomBorDex i dette scenarie som en funktion af behandlingsvarigheden af IsaPomDex med brug af HR for PFS. Denne tilgang er dog ikke anvendt som base-case, eftersom der ikke er data til at understøtte dette.

3.4.3 Utilsigtede hændelser

De utilsigtede hændelser, der er taget i betragtning i denne analyse, er utilsigtede hændelser af grad 3+ i hvilken som helst af behandlingsarmene (se **Tabel 9**).

For IsaPomDex og PomDex er rater af grad 3+ utilsigtede hændelser baseret på ICARIA-MM. For CarDex er rater baseret på ENDEAVOR, og for PomBorDex er rater baseret på OPTIMISMM.

Eftersom raterne for CarDex og PomBorDex er taget fra andre studier end ICARIA-MM er estimaterne ikke nødvendigvis sammenlignelige, og bør tolkes med forsigtighed. I de tilfælde, hvor der ikke er rapporteret en utilsigtet hændelse i ICARIA-MM, er hændelsesraten for CarDex antaget at være gældende for IsaPomDex og PomDex. I de tilfælde, hvor der ikke er rapporteret en utilsigtet hændelse i for ENDEAVOR og OPTIMISMM, er hændelsesraten for IsaPomDex antaget at være gældende for CarDex og PomBorDex. I den parvise sammenligning med PomDex for patienter, der ikke er refraktære for daratumumab, anvendes udelukkende de rapporterede rater i ICARIA-MM. Raterne for utilsigtede hændelser for patienter, som er refraktære for daratumumab fremgår af **Tabel 11**.

Table 11 Rates for unscheduled events of grade 3+

	ICARIA-MM		ENDEAVOR	OPTIMISMM
	IsaPomDex	PomDex	CarDex	PomBorDex
Forstoppelse/obstipation	0,00%	0,00%	0,40%	2,50%
Anæmi	3,30%	0,70%	16,40%	14,00%
Diarré	2,00%	0,70%	3,90%	7,20%
Træthed (Fatigue)	3,90%	0,00%	6,70%	8,30%
Febril neutropeni	11,80%	2,00%	11,80%*	3,00%
Hjertesygdom	2,60%*	2,60%*	2,60%	1,10%
Hypertension	1,30%	2,00%	14,50%	2,90%
Perifer sensorisk neuropati	0,70%	0,00%	0,20%	8,30%
Neutropeni	46,00%	32,00%	2,40%	41,70%
Lungebetændelse	16,00%	23,00%	8,40%*	11,50%
Trombocytopeni	12,00%	12,00%	8,90%	27,30%
Lymfopeni	4,80%*	4,80%*	4,80%	4,30%
Leukopeni	1,10%*	1,10%*	1,10%	5,40%
Bronkitis	3,30%	0,70%	2,80%	3,30%*
Øvre luftvejsinfektioner	3,30%	0,70%	1,70%	3,30%*
Lungeemboli	1,90%*	1,90%*	1,90%	4,00%

* Hændelsesrate ikke rapporteret

3.5 Perspektiv

Analysen er udarbejdet ud fra et begrænset samfundsperspektiv i Danmark i overensstemmelse med Medicinrådets Metodevejledning [1]. Alle omkostninger direkte relateret til behandlingen samt ikke-medicinske omkostninger (dvs. transport og ventetid) er inkluderet i analysen. Indirekte omkostninger såsom omkostninger til produktivitet er ikke inkluderet.

3.6 Tidshorisont og modelcyklusvarighed

En tidshorisont på 8 år er valgt i analysen. 99,8% af patienterne er progredieret for IsaPomDex efter 8 år, og dermed er alle relevante omkostninger opfanget jf. Medicinrådets Metodevejledning [1]. En tidshorisont på 8 år er også anvendt i Medicinrådets base-case for vurderingen af EloPomDex til 3L+ behandling af knoglemarvskræft [18].

En cykluslængde på én uge er anvendt i den økonomiske model, eftersom dette afspejler doseringshyppigheden for hovedparten af lægemidlerne. Modellen inkluderer ikke 'half-cycle correction', da modelcyklusserne er tilstrækkeligt korte.

3.7 Diskonteringsrate

Diskontering er anvendt for at tage højde for præferencer for proksimale gevinster. En årlig diskonteringsrate på 4,0% er anvendt i modellen i overensstemmelse med Medicinrådets Metodevejledning [1]. Omkostninger angives i 2020 danske kroner (DKK).

3.8 Ressourceforbrug og omkostninger

Kun direkte omkostninger er inkluderet i analysen. Omkostningerne er stratificeret i henhold til præ- og post-progressionsomkostninger. Omkostninger relateret til præ-progression omfatter lægemiddelomkostninger (indkøbs-, administrations- og monitoreringsomkostninger), omkostninger forbundet med rutinemæssig pleje, omkostninger til utilsigtede hændelser, samt transport- og

patientomkostninger. Omkostninger relateret til post-progression omfatter omkostninger relateret til efterfølgende behandlingslinjer.

3.8.1 Omkostninger relateret til interventionen og komparatorer

3.8.1.1 Lægemedielomkostninger

Pakningspriser og enhedsomkostninger for de inkluderede lægemidler er opsummeret i **Tabel 13**. Priser er hentet fra Lægemedjestyrelsen (medicinpriser.dk)[19], og pakningen med den laveste samlede pris per enhed er valgt for hvert produkt. Dosering er baseret på Medicinrådets protokol [9]. De inkluderede enhedspriser fremgår af **Tabel 12**.

Modellen inkluderer lægemiddelspild i base-casen. Lægemedjelspild er estimeret ved at afrunde til nærmeste hele hætteglas/pakning.

Patientvægt og overfladeareal er baseret på baggrundsnotatet for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft v. 1.2, 2020. Dvs. en gennemsnitsvægt på 73,4 kg og et overfladeareal på 1,84 m².

Tabel 12: Lægemedjelspriser, AIP

Lægemedjler	Styrke	Pakningsstørrelse	Pakningspris (DKK)
Isatuximab*	100 mg	1 stk.	[REDACTED]
	500 mg	1 stk.	
Pomalidomid	4 mg	14 stk.	38.978,49 kr.
	4 mg	21 stk.	58.467,74 kr.
Dexamethason	4 mg	20 stk.	150,00 kr.
	4 mg	100 stk.	688,00 kr.
	40 mg	10 stk.	1.490,00 kr.
Bortezomib	3,5 mg	1 htgl.	6 863,02 kr.
Carfilzomib	10 mg	1 stk.	1.442,81 kr.
	30 mg	1 stk.	4 328,44 kr.
	60 mg	1 stk.	8.656,89 kr.

Kilde: www.medicinpriser.dk, tilgået d. 20. april 2020. * Præliminær listepris

3.8.1.2 Administrationsomkostninger

Administrationsomkostninger forbundet med lægemiddelindgivelse er estimeret på baggrund af det antal administrationer, der er forbundet med hvert behandlingsregime, jf. Medicinrådets protokol, samt de dertilhørende enhedsomkostninger. Enhedsomkostninger for isatuximab, carfilzomib, og bortezomib er estimeret ved brug af interaktiv DRG 2020 i henhold til Medicinrådets metodevejledning [1]. Diagnosen knoglemarvskræft er koblet med hhv. procedurekoden BWAA62 'Mediceringivning ved infusion' og BWAA3 'Mediceringivning ved injektion'. Dette returnerer koden 17MA98: "MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år" for begge procedurer. For behandling med PomDex baseres enhedsomkostningen på Amgros' udvidede sammenligningsgrundlag til Medicinrådets behandlingsvejledning for knoglemarvskræft. Herfra anvendes omkostningerne forbundet med lenalidomid i kombination med dexamethason (LenDex), da disse lægemidler ligeledes indgives p.o. Denne tilgang er ligeledes anvendt og accepteret i ansøgningen til Medicinrådet for 3L+ behandling med EloPomDex til knoglemarvskræft [18]. Enhedsomkostninger for administration og udlevering fremgår af **Tabel 13**.

Tabel 13: Enhedsomkostninger for lægemiddeladministration

Behandling	Enhedsomkostning per besøg (DKK)	Kode	Kilde
IsaPomDex	3.235	17MA98 MC17	DRG 2020
CarDex	3.235	17MA98 MC17	DRG 2020
PomBorDex	3.235	17MA98 MC17	DRG 2020
PomDex	1.954,72	-	Amgros' udvidede sammenligningsgrundlag for knoglemarvskræft

3.8.2 Omkostninger til rutinemæssig pleje

3.8.2.1 Monitoreringsomkostninger

Monitoreringsomkostninger forbundet med lægemiddelbehandling antages at være omfattet af DRG-taksterne for administration. For patienter, som er stoppet i behandling, som endnu ikke er progredierede (PFS Off TRT), estimeres monitoreringsomkostningerne på baggrund af de forventede antal besøg på ambulatoriet relateret til monitorering samt enhedsomkostningerne for de test der udføres. Det antages, at patienter besøger ambulatoriet 1 gang månedligt, og at besøget omfatter 20 minutters lægesamtale samt blodprøver. Enhedsomkostningen for lægesamtalen er baseret på den gennemsnitlige timeomkostning for en overlæge i henhold til metoden beskrevet i Medicinrådet – "Værdisætning af enhedsomkostninger" [20]. De særskilte tests er baseret på Rigshospitalets metodeliste[21]. Monitoreringsomkostningerne tillægges udelukkende hver behandlingsarm mens patienten er i lægemiddelbehandling. Enhedsomkostningerne fremgår af **Tabel 14**.

Tabel 14: Enhedsomkostninger for monitorering, PFS Off TRT

Ressource	Ugentlige besøg	Enhedsomkostning per uge (DKK)	Kilde
Lægesamtale	0,25	438,67	Medicinrådet – Værdisætning af enhedsomkostninger (20 minutters samtale antages)
Blodprøver	0,25	31,00	B-hæmoglobin - Rigshospitalets metodeliste 2019[21]
Parakliniske prøver	0,25	69,00	CREACLEA, ASAT, ALAT, BILI, SOMAT; DIFFMAS (NEUTRO), HB + THROM, NA, K – Rigshospitalets metodeliste 2019[21]
Total ugentlig omkostning per ugentlig cyklus		216,92	

3.8.3 Omkostninger til utilsigtede hændelser

En beskrivelse af de inkluderede utilsigtede hændelser i modellen og de dertilhørende frekvenser er præsenteret i sektion 3.4.3. Alle enhedsomkostninger er hentet fra DRG 2020. Eftersom der kun er inkluderet bivirkninger af grad 3+ i analysen, antages det, at hovedparten af bivirkningerne kræver indlæggelse jf. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)[22]. For nogle utilsigtede hændelser er gennemsnittet af den ambulante og indlagte takst anvendt. Enhedsomkostningen for hver utilsigtet hændelse er multipliceret med den tilsvarende hændelsesrate per behandlingsarm. De vægtede gennemsnitsomkostninger for utilsigtede hændelser er anvendt i den første cyklus i modellen for hver behandlingsarm, hvilket er en generelt accepteret tilgang, eftersom tilgangen reducerer modelkompleksiteten, undgår antagelser ift. hvornår bivirkningerne opstår, og fordi

utilsigtede hændelser oftest opstår i starten af behandlingen. Enhedsomkostninger for utilsigtede hændelser fremgår af **Tabel 15**.

Tabel 15 Enhedsomkostninger for utilsigtede hændelser

Utilsigtet hændelse	Enhedsomkostning (DKK)	Kilde
Forstoppelse/obstipation	5 297,00 kr.	DRG 2020, 06MA11: Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag., Diagnosis: DR149: Flatulens eller lignende tilstand UNS
Anæmi	5 297,00 kr.	DRG 2020, 16MA98: 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år + 16MA05: Hæmolytiske anæmier og anæmier forårsaget af enzymatiske forstyrrelser m.m., Diagnosis: DD592: Hæmolytisk ikke-autoimmun anæmi forårsaget af lægemiddel
Diarré	22.546,00 kr.	DRG 2020, 06MA11: Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag., Diagnosis: DK529B: Ikke-infektiøs diarré UNS
Træthed (Fatigue)	22.212,00 kr.	DRG 2020, 23MA03: Symptomer og fund, u. kompl. bidiag., Diagnosis: DR539A: Udmattelse
Febril neutropeni	4 082,00 kr.	DRG 2020, 16MA98: 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år + 16MA03: Granulo- og trombocytopeni, Diagnosis: DD709A: Neutropeni og agranulocytose forårsaget af lægemiddel
Hjertesygdom	13.048,00 kr.	DRG 2020, 05MA08: 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DI519: Hjertesygdom UNS
Hypertension	5 297,00 kr.	DRG 2020, 05MA08: Andre hjertesygdomme, Diagnosis: DI952: Sekundær hypertension UNS
Perifær sensorisk neuropati	4 082,00 kr.	DRG 2020, 01MA98: 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DG620: Polyneuropati forårsaget af lægemiddel
Neutropeni	20.376,00 kr.	DRG 2020, 16MA98: 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år + 16MA03: Granulo- og trombocytopeni, Diagnosis: DD709A: Neutropeni og agranulocytose forårsaget af lægemiddel
Lungebetændelse	5 297,00 kr.	DRG 2020, 04MA98: 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år + 04MA14: Lungebetændelse og pleurit, pat. 18-59 år, Diagnosis: DJ189: Pneumoni UNS
Trombocytopeni	19.171,50 kr.	DRG 2020, 16MA98: 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år + 16MA03: Granulo- og trombocytopeni, Diagnosis: DD696: Trombocytopeni UNS
Lymfopeni	13.048,00 kr.	DRG 2020, 16MA10: Øvrige sygdomme i blod og bloddannende organer, Diagnosis: DD728D: Lymfopeni
Leukopeni	19.171,50 kr.	DRG 2020, 16MA98: 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år + 16MA10: Øvrige sygdomme i blod og bloddannende organer, Diagnosis: DD728H: Leukopeni
Bronkitis	1 847,00 kr.	DRG 2020, 04MA98: 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DJ209: Akut bronkitis UNS
Øvre luftvejsinfektioner	5 297,00 kr.	DRG 2020, 03MA98: 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år + 03MA05: Mellemløbetændelse og øvre luftvejsinfektion, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag., Diagnosis: DJ069: Akut øvre luftvejsinfektion UNS
Lungeemboli	20.489,00 kr.	DRG 2020, middel af 04MA98: 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år og 04MA04: Lungeemboli, Diagnosis: DI269A: Lungeemboli UNS

CTCAE definition **Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL** Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated, Grade 5 Death related to AE[22].

3.8.4 Patient- og transportomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af antallet af besøg i forbindelse med administration af behandlingen samt monitorering, som beskrevet i afsnit 3.8.1.2 og 3.8.2.1.

Enhedsomkostningerne i forbindelse med administration er estimeret på baggrund af Amgros' udvidede sammenligningsgrundlag til Medicinrådets behandlingsvejledning for knoglemarvskræft. Enhedsomkostningerne inkluderer både patienttid og transportomkostninger.

Det antages, at enhedsomkostningerne per besøg for IsaPomDex og PomBorDex er lig enhedsomkostningerne per besøg for EloLenDex. EloLenDex er ligeledes en trestofskombination med en i.v.-behandling og to orale lægemidler. Derfor antages omkostningerne for EloLenDex at være retvisende for omkostningerne for IsaPomDex og PomBorDex.

Det antages, at enhedsomkostningerne per besøg for PomDex er lig enhedsomkostningerne per besøg for LenDex, alle lægemidler er orale, og således forventes patientens tidsforbrug på hospitalet at være ens.

Det antages, at enhedsomkostningerne per besøg for CarDex er lig enhedsomkostningerne per besøg for CarLenDex. Lenalidomid indgives p.o., og antages derfor ikke at være forbundet med betydelige patientomkostninger. Enhedsomkostningerne per besøg for patienttid og transport i forbindelse med administration af lægemidlerne fremgår af Tabel 16.

Tabel 16: Patient- og transportomkostninger i forbindelse med administration

Behandling	Enhedsomkostning per besøg (DKK)	Kilde
IsaPomDex	769,83 kr.	Baseret på EloLenDex
PomDex	651,75 kr.	Baseret på LenDex
CarDex	656,42 kr.	Baseret på CarLenDex
PomBorDex	769,83 kr.	Baseret på EloLenDex

Enhedsomkostninger i forbindelse med monitorering i PFS Off TRT er estimeret på baggrund af frekvensen af besøgene angivet i afsnit 3.8.2.1. Det antages, at en patient bruger en time sammenlagt per besøg. Enhedsomkostningen per time er baseret på Medicinrådets Værdisætning af Enhedsomkostninger, og takseres til 179 kr. Transportomkostninger er takseret til 98,56 kr. per besøg i henhold til Medicinrådets Værdisætning af Enhedsomkostninger. Patient- og transportomkostninger i forbindelse med monitorering i PFS Off TRT fremgår af Tabel 17.

Tabel 17: Patient- og transportomkostninger, PFS Off TRT

Ressource	Ugentlige besøg	Tidsforbrug (timer)	Enhedsomkostning (DKK)
Lægesamtale	0,25	0,5	179 kr.
Blodprøver	0,25	0,25	179 kr.
Parakliniske prøver	0,25	0,25	179 kr.
Transport	0,25	-	98,56 kr.
Total ugentlig omkostning per ugentlig cyklus		69,39	

3.8.5 Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer

Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer inkluderes i modellen som en engangsomkostning, når patienter progredierer. Omkostningen omfatter lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, samt patient- og transportomkostninger.

3.8.5.1 Patienter som ikke er refraktære for daratumumab

I base-casen inkluderes omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer til denne population. Her anvendes andelen af efterfølgende behandlinger observeret, for henholdsvis IsaPomDex og PomDex, i ICARIA-MM. Fordelingen fra ICARIA-MM er anvendt eftersom denne har direkte betydning for OS-estimerne observeret i ICARIA-MM, og således OS-estimerne anvendt i vurderingen af den kliniske merværdi af IsaPomDex sammenlignet med PomDex. Fordelingen fremgår af **Tabel 18**.

Tabel 18: Fordelingen af efterfølgende behandlingsregimer fra ICARIA-MM

Behandling efter progression	Andel af patienter der modtager efterfølgende behandlingslinjer	
	IsaPomDex	PomDex
Bendamustin	14,94%	8,77%
Bortezomib	0,00%	0,00%
Carfilzomib	22,99%	16,67%
Daratumumab	6,90%	39,47%
Etoposid	6,90%	1,75%
Thalidomid	0,00%	2,63%
Lenalidomid	8,05%	5,26%
Melphalan	10,34%	3,51%
Panobinostat	3,45%	1,75%
Pomalidomid	5,75%	7,89%

Lægemiddelpriserne for de efterfølgende behandlingsregimer, som ikke i forvejen er redegjort for i **Tabel 12**, fremgår af **Tabel 19**.

Tabel 19: Lægemiddelpriser for efterfølgende behandlingsregimer, AIP

Lægemidler	Styrke	Pakningsstørrelse	Pakningspris (DKK)
Bendamustin	2,5 mg	500 stk.	1.174,00 kr.
Daratumumab	400 mg	1 stk.	13.299,55 kr.
Etoposid	20 mg	25 stk.	278,72 kr.
Thalidomid	50 mg	28 stk.	2.355,17 kr.
Lenalidomid	50 mg	21 stk.	34.452,16 kr.
Melphalan	2 mg	1 stk.	540,98 kr.
Panobinostat	20 mg	6 stk.	29.725,33

Den gennemsnitlige behandlingstid for alle efterfølgende behandlingslinjer antages at være lig PomDex i denne model, i.e. 37 uger. Samme tilgang er anvendt i ansøgningen for EloPomDex til 3L+ behandling af knoglemarvskræft [18].

Dosering for de efterfølgende behandlingsregimer er baseret på de respektive lægemidlers SmPC. Lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, samt patientomkostninger er udregnet efter samme fremgangsmåde som beskrevet i afsnit 3.8.1 og 3.8.4. Samlede lægemiddel-, administrations-, og patientomkostninger for IsaPomDex og PomDex, baseret på fordelingen angivet i **Tabel 18**, fremgår af **Tabel 20**.

Tabel 20: Stratificerede omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer, CD38-naive patienter

Ressource	IsaPomDex (DKK)	PomDex (DKK)
Lægemiddelomkostninger		435.796,09 kr.
Administrationsomkostninger	110.238,30 kr.	94.829,79 kr.
Patient- og transportomkostninger	5.419,63 kr.	7.112,21 kr.

3.8.5.2 Patienter som er refraktære for daratumumab

I base-casen inkluderes der ikke omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer til denne population. Dette skyldes, at de efterfølgende behandlinger ikke forventes at være betydeligt forskellige, samtidig er der intet data til at understøtte andet. Der er dog udarbejdet en scenarieanalyse, hvor omkostningerne for patienter, der initialt modtager IsaPomDex og efterfølgende får CarDex sammenlignes med omkostningerne for patienter, der initialt modtager CarDex og efterfølgende modtager IsaPomDex. Dette scenarie sammenligner udelukkende omkostningerne for lægemidlerne og tager ikke højde for den eventuelle effektstørrelse i de efterfølgende behandlingslinjer.

3.8.6 Opsummering af base-case

Base-case-scenariet er opsummeret i **Tabel 21**.

Tabel 21: Opsummering af centrale base-case parametre for de to populationer

Parameter	Patienter som ikke er refraktære for daratumumab	Patienter som er refraktære for daratumumab
Komparatorer	PomDex	CarDex PomBorDex PomDex
Modeltype	Par itioned survival model	Par itioned survival model
Tidshorisont	8 år	8 år
Diskonteringsrate	4,0%	4,0%
Perspektiv	Begrænset samfundsperspek iv	Begrænset samfundsperspek iv
Inkluderede lægemiddelomkostninger	Lægemedler Administration Monitorering Patienttid og transport	Lægemedler Administration Monitorering Patienttid og transport
Cykuslængde	1 uge	1 uge
Half-cycle correction	Nej	Nej
Klinisk data	ICARIA-MM	ICARIA-MM ENDEAVOR OPTIMISMM
Behandlingsvarighed	Exponentiel distribution	Exponen iel distribution
PFS	Exponen iel distribution	Exponen iel distribution
Dosering	Som angivet i SmPC	Som angivet i SmPC
Spild inkluderet	Ja	Ja
Håndtering af usikkerhed	Scenarieanalyser	Scenarieanalyser

3.8.7 Følsomheds- og scenarieanalyser

3.8.7.1 Scenarieanalyser

Alternative scenarier er testet for at vurdere usikkerheden med hensyn til de strukturelle og metodologiske antagelser.

Tabel 28 angiver alle de undersøgte scenarier og de respektive distributioner for patienter, som ikke er refraktære for daratumumab.

Tabel 22: Scenarieanalyser for patienter som ikke er refraktære for daratumumab

Nummer	Scenarie	Distribution
1	Behandlingsvarighed	Generalized Gamma
2	Behandlingsvarighed	Gompertz
3	Behandlingsvarighed	Log-logistic
4	Behandlingsvarighed	Log-normal
5	Behandlingsvarighed	Weibull
6	PFS	Generalized Gamma
7	PFS	Gompertz
8	PFS	Log-logistic
9	PFS	Log-normal
10	PFS	Weibull
11	Ekskludering af efterfølgende behandlingslinjer	Exponentiel
12	Ekskluder spild	Exponentiel
13	Tidshorisont 2 år	Exponentiel
14	Tidshorisont 10 år	Exponentiel

Table 23: Scenario analyses for patients who are refractory to daratumumab, IsaPomDex vs. CarDex

Nummer	Scenarie	Distribution
1	Behandlingsvarighed	Generalized Gamma
2	Behandlingsvarighed	Gompertz
3	Behandlingsvarighed	Log-logistic
4	Behandlingsvarighed	Log-normal
5	Behandlingsvarighed	Weibull
6	PFS	Generalized Gamma
7	PFS	Gompertz
8	PFS	Log-logistic
9	PFS	Log-normal
10	PFS	Weibull
11	Inkludering af efterfølgende behandlingslinjer (IsaPomDex -> CarDex vs. CarDex -> IsaPomDex)	Exponentiel
12	PFS On TRT for IsaPomDex anvendes for CarDex og PomBorDex	Exponentiel
13	Ekskluder spild	Exponentiel
14	Tidshorisont 2 år	Exponentiel
15	Tidshorisont 10 år	Exponentiel

4 Resultater

4.1 Base-case

4.1.1 Patienter som ikke er refraktære for daratumumab

Modellens base-case for IsaPomDex vs. PomDex resulterer i forventede gennemsnitlige [REDACTED]. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for isatuximab, men eftersom IsaPomDex forlænger PFS og dermed også tiden i behandling, så udgør pomalidomid også en betydelig andel af meromkostningerne. Eftersom isatuximab gives i tillæg til PomDex og forbedrer prognosen vil meromkostningerne altid være betydeligt højere end PomDex alene. Hvis lægemiddelomkostningerne til isatuximab sættes til 0 kr. så vil IsaPomDex stadig være forbundet [REDACTED] sammenlignet med PomDex. En opsummering af omkostningselementerne er præsenteret i **Tabel 24**.

Tabel 24: Resultater af base-casen: Diskonterede omkostninger samt diskonterede inkrementelle omkostninger for IsaPomDex vs. PomDex, CD38-naive patienter

Element	IsaPomDex	PomDex	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger - isatuximab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Lægemiddelomkostninger - pomalidomid	853.538 kr.	553.310 kr.	343.671 kr.
Lægemiddelomkostninger - dexamethason	3.983 kr.	2.569 kr.	1.413,33 kr.
Administrationsomkostninger	99.174 kr.	18.499 kr.	80.676 kr.
Omkostninger til utilsigtede hændelser	14.828 kr.	10.472 kr.	4.356 kr.
Monitoringsomkostninger	2.107 kr.	861 kr.	1.245 kr.
Omkostninger til efterfølgende behandlingstilgange	365.275 kr.	529.596 kr.	-164.322 kr.
Patient- og transportomkostninger	24.274 kr.	6.443 kr.	17.831 kr.
Omkostninger total	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.1.2 Patienter som er refraktære for daratumumab

Modellens base-case for den parvise analyse for IsaPomDex vs. CarDex resulterer i forventede gennemsnitlige [REDACTED].

Den komplette inkrementelle analyse resulterer i inkrementelle omkostninger på [REDACTED] sammenlignet med CarDex, [REDACTED] sammenlignet med PomBorDex, [REDACTED] sammenlignet med PomDex.

Resultaterne af hhv. den parvise analyse og den totale inkrementelle analyse fremgår af **Tabel 25** og **Tabel 26**.

Tabel 25: Resultater af base-casen: Diskonterede omkostninger samt diskonterede inkrementelle omkostninger for IsaPomDex vs. CarDex, patienter som er refraktære for daratumumab

Element	IsaPomDex	CarDex	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger			
Administrationsomkostninger	99.174 kr.	332.015 kr.	-232.841 kr.
Omkostninger til utilsigtede hændelser	19.942 kr.	14.217 kr.	5.725 kr.
Moniteringsomkostninger	2.107 kr.	0 kr.	2.107 kr.
Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer	0 kr.	0 kr.	0 kr.
Patient- og transportomkostninger	24.274 kr.	67.370 kr.	-43.095 kr.
Omkostninger total			

Tabel 26: Resultater af base-casen: Komplet inkrementel analyse, patienter som er refraktære for daratumumab

Element	PomDex	PomBorDex	IsaPomDex	CarDex
Lægemiddelomkostninger	555.880 kr.	832.227 kr.		1.613.340 kr.
Administrationsomkostninger	18.499 kr.	166.432 kr.	99.174 kr.	332.015 kr.
Omkostninger til utilsigtede hændelser	15.051 kr.	23.811 kr.	19.942 kr.	14.217 kr.
Moniteringsomkostninger	861 kr.	2.067 kr.	2.107 kr.	0 kr.
Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer	0 kr.	0 kr.	0 kr.	0 kr.
Patient- og transportomkostninger	6.443 kr.	40.267 kr.	24.274 kr.	67.370 kr.
Omkostninger total				
Inkrementelle omkostninger, rangerede				
Inkrementelle omkostninger vs. IsaPomDex				

4.2 Scenarieanalyser

4.2.1 Patienter som ikke er refraktære for daratumumab

Resultaterne af scenarieanalyserne illustreres i **Tabel 27** viser, at scenarierne, hvor hhv. Log-normal-distributionen anvendes for behandlingsvarighed, resulterer i de højeste inkrementelle omkostninger, mens scenarier hvor tidshorizonten reduceres til 2 år resulterer i de laveste inkrementelle omkostninger.

Tabel 27: Resultater af scenarieanalyserne, CD38-naive patienter

Scenarier	IsaPomDex	PomDex	Inkrementelle omkostninger
	Totale omkostninger (DKK)	Totale omkostninger (DKK)	
Base-case		1.121.752 kr.	
Behandlingsvarighed Generalized Gamma		1.143.530 kr.	
Behandlingsvarighed Gompertz		1.109.270 kr.	
Behandlingsvarighed Log-logistic		1.144.654 kr.	
Behandlingsvarighed Log-normal		1.145.432 kr.	
Behandlingsvarighed Weibull		1.108.575 kr.	
PFS Generalized Gamma		1.121.409 kr.	
PFS Gompertz		1.102.963 kr.	
PFS Log-logistic		1.119.332 kr.	
PFS Log-normal		1.119.055 kr.	
PFS Weibull		1.111.321 kr.	
Ekskludering af efterfølgende behandlingslinjer		592.156 kr.	
Ekskluder spild		1.121.752 kr.	
Tidshorizont 2 år		1.049.785 kr.	
Tidshorizont 10 år		1.121.773 kr.	

4.2.2 Patienter som er refraktære for daratumumab

Resultaterne af scenarieanalyseerne illustreres i **Tabel 28** viser, at ingen af scenarierne resulterer i betydelige meromkostninger for IsaPomDex, mens flere scenarier resulterer i betydelige besparelser for IsaPomDex.

Tabel 28: Resultater af scenarieanalyseerne, CD38-refraktære patienter

Scenarier	IsaPomDex	CarDex	Inkrementelle omkostninger
	Totale omkostninger (DKK)	Totale omkostninger (DKK)	
Base-case		2.026.942 kr.	
Behandlingsvarighed Generalized Gamma		2.026.942 kr.	
Behandlingsvarighed Gompertz		2.026.942 kr.	
Behandlingsvarighed Log-logistic		2.026.942 kr.	
Behandlingsvarighed Log-normal		2.026.942 kr.	
Behandlingsvarighed Weibull		2.026.942 kr.	
PFS Generalized Gamma		2.234.439 kr.	
PFS Gompertz		1.732.773 kr.	
PFS Log-logistic		2.458.913 kr.	
PFS Log-normal		2.554.509 kr.	
PFS Weibull		1.813.877 kr.	
Inkludering af efterfølgende behandlingslinjer (IsaPomDex -> CarDex vs. CarDex -> IsaPomDex)		3.232.164 kr.	
PFS On TRT for IsaPomDex anvendes for CarDex og PomBorDex		1.739.937 kr.	
Ekskludering af efterfølgende behandlingslinjer		2.026.942 kr.	
Ekskluder spild		1.924.964 kr.	
Tidshorisont 2 år		1.613.760 kr.	
Tidshorisont 10 år		2.029.885 kr.	

5 Budgetkonsekvensanalyse

5.1 Metode

Der er udarbejdet en simpel budgetkonsekvensanalyse, hvor de regionale omkostninger i det nuværende scenarie sammenlignes med de regionale omkostninger i scenariet hvor IsaPomDex anbefales som mulig standardbehandling. Budgetkonsekvenserne opgøres per år over 5 år, og der anvendes ikke-diskonterede værdier.

5.1.1 Patientantal

5.1.1.1 Patienter som ikke er refraktære for daratumumab

I modellens anvendes patientantallet estimeret i Medicinrådets protokol for IsaPomDex. Her fremgår det, at 20% af den samlede population på 200 patienter udgøres af patienter, som ikke er refraktære for daratumumab. Dvs. 20 nye patienter per år forventes i denne population.

5.1.1.2 Patienter som er refraktære for daratumumab

I modellen anvendes patientantallet estimeret i Medicinrådets protokol for IsaPomDex. Her fremgår det, at 80% af den samlede population på 200 patienter udgøres af patienter, som ikke er refraktære for daratumumab. Dvs. 160 nye patienter per år forventes i denne population.

5.1.2 Markedsandele

5.1.2.1 Patienter som ikke er refraktære for daratumumab

Markedsandelene for denne population i scenariet uden anbefaling antages at udgøres 100% af PomDex. I scenariet hvor IsaPomDex anbefales, antages det, at IsaPomDex erstatter PomDex.

Behandling	Uden anbefaling af IsaPomDex					Med anbefaling af IsaPomDex				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
IsaPomDex	0%	0%	0%	0%	0%	100%	100%	100%	100%	100%
PomDex	100%	100%	100%	100%	100%	0%	0%	0%	0%	0%

5.1.2.2 Patienter som ikke er refraktære for daratumumab

Markedsandelene for denne population i scenariet uden anbefaling baseres på Medicinrådets vurdering af EloPomDex til 3L+ behandling af knoglemarvskræft. I scenariet hvor IsaPomDex anbefales, antages det, at IsaPomDex erstatter CarDex.

Tablet 29: Markedsandele for patienter som ikke er refraktære for daratumumab

Behandling	Uden anbefaling af IsaPomDex					Med anbefaling af IsaPomDex				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
IsaPomDex	0%	0%	0%	0%	0%	47,5%	47,5%	47,5%	47,5%	47,5%
PomDex	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
CarDex	47,5%	47,5%	47,5%	47,5%	47,5%	0%	0%	0%	0%	0%
PomBorDex	47,5%	47,5%	47,5%	47,5%	47,5%	47,5%	47,5%	47,5%	47,5%	47,5%

5.1.3 Omkostninger

Omkostningsanalysen er delvist indlejret i budgetkonsekvensanalysen og omkostningerne baseres på de parametriske kurver i omkostningsanalysen. Budgetkonsekvensanalysen inkluderer således de samme omkostninger, der inkluderes i omkostningsanalysen på nær patient- og transportomkostninger. Modellen anvender ikke-diskonterede omkostninger.

5.2 Resultater

5.2.1.1 Patienter som ikke er refraktære for daratumumab

På AIP-niveau er de estimerede budgetkonsekvenser ved anbefaling af IsaPomDex som mulig standardbehandling ca. [redacted] i år 1, og [redacted] kr. i år 5, hvor steady state observeres.

Tabel 30 Resultater: Estimerede budgetkonsekvenser per år over de næste fem år (DKK), CD38-naive patienter.

	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]

5.2.1.2 Patienter som er refraktære for daratumumab

På AIP-niveau er de estimerede budgetkonsekvenser ved anbefaling af IsaPomDex som mulig standardbehandling ca. [redacted] i år 1, og [redacted] kr. i år 5.

Tabel 31 Resultater: Estimerede budgetkonsekvenser per år over de næste fem år (DKK), CD38-refraktære patienter.

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

6 Diskussion

Behandling med IsaPomDex er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med PomDex for patientpopulationen, som ikke er refraktære for daratumumab. Eftersom IsaPomDex forlænger PFS og dermed også tiden i behandling, så udgør pomalidomid en betydelig andel af meromkostningerne. Eftersom isatuximab gives i tillæg til PomDex og forbedrer prognosen vil meromkostningerne altid være betydeligt højere end PomDex alene. Hvis lægemiddelomkostningerne til isatuximab sættes til 0 kr. så vil IsaPomDex stadig være forbundet med [REDACTED] sammenlignet med PomDex.

Behandling med IsaPomDex er forbundet med besparelser sammenlignet med CarDex for patientpopulationen, som er refraktære for daratumumab, mens IsaPomDex er forbundet med meromkostninger for PomBorDex og PomDex. CarDex vurderes at være førstevalget til disse patienter, hvorfor den primære komparator for IsaPomDex i analysen er CarDex. Sammenligningen med CarDex og PomBorDex er forbundet med betydelig usikkerhed, eftersom evidensgrundlaget er baseret på andre patientpopulationer end dem som efterspørges i det kliniske spørgsmål.

7 Referencer

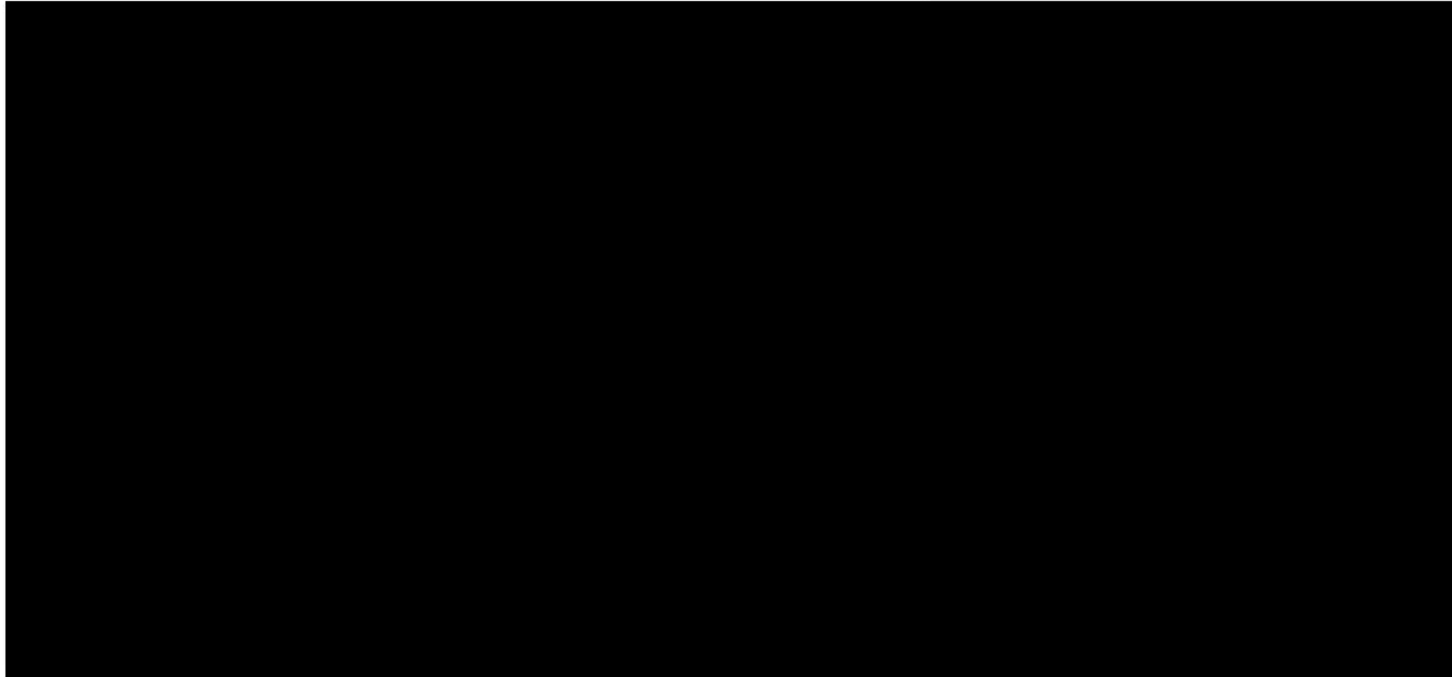
- [1] Medicinrådet, "Metodevejledning for omkostningsanalyser af nye lægemidler og indikationer i hospitalssektoren v. 1.5," 2020.
- [2] Dansk Myelomatose Studiegruppe, "Diagnostik og behandling af myelomatose Retningslinje 2017 Fra Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG)," 2017.
- [3] Kræftens Bekæmpelse, "Statistik om myelomatose." [Online]. Available: <https://www.cancer.dk/myelomatose-knoglemarvskraeft/statistik-myelomatose/>. [Accessed: 24-Jun-2020].
- [4] Medicinrådet, "Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskraeft (myelomatose)," 2019.
- [5] Dansk Myelomatose Studiegruppe, "Dansk Myelomatose Database." .
- [6] M. S. Raab *et al.*, "Multiple myeloma: practice patterns across Europe," *Br. J. Haematol.*, vol. 175, no. 1, pp. 66–76, Oct. 2016.
- [7] S. K. Kumar *et al.*, "Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: A multicenter international myeloma working group study," *Leukemia*, vol. 26, no. 1, pp. 149–157, 2012.
- [8] S. V. Rajkumar *et al.*, "International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma," *The Lancet Oncology*, vol. 15, no. 12. Lancet Publishing Group, pp. e538–e548, 01-Nov-2014.
- [9] Medicinrådet, "Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk værdi for isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason til behandling af patienter med knoglemarvskraeft der har modtaget mindst to tidligere behandlinger," 2020.
- [10] M. Attal *et al.*, "Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study," *Lancet*, vol. 394, no. 10214, pp. 2096–2107, Dec. 2019.
- [11] R. Z. Orlowski *et al.*, "Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups," *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk.*, vol. 19, no. 8, pp. 522-530.e1, Aug. 2019.
- [12] P. Moreau *et al.*, "Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study," *Leukemia*, vol. 31, no. 1, pp. 115–122, Jan. 2017.
- [13] M. A. Dimopoulos *et al.*, "Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial," *Lancet Oncol.*, vol. 18, no. 10, pp. 1327–1337, Oct. 2017.
- [14] M. A. Dimopoulos *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.*, vol. 17, no. 1, pp. 27–38, Jan. 2016.
- [15] P. G. Richardson *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.*, vol. 20, no. 6, pp. 781–794, Jun. 2019.
- [16] "LENALIDOMID (REVLIMID) I KOMBINATION MED BORTEZOMIB OG DEXAMETHASON 1. LINJE BEHANDLING AF KNOGLEMARVSKRAEFT," 2019.
- [17] "POMALIDOMID (IMNOVID) I KOMBINATION MED BORTEZOMIB OG DEXAMETHASON 2. LINJEBEHANDLING AF KNOGLEMARVSKRAEFT."
- [18] Medicinrådet, "Baggrund for Medicinrådets anbefaling af elotuzumab i kombination med

pomalidomid og dexamethason til behandling af patienter med knoglemarvskræft der tidligere har modtaget mindst to behandlinger,” 2020. [Online]. Available: https://medicinraadet.dk/media/ewbowxyd/baggrund-for-medicinraadets-anbefaling-af-elotuzumab-i-komb-pomalidomid-og-dexamethason-til-knoglemarvskræft-vers-1-0_adlegacy.pdf. [Accessed: 07-Jul-2020].

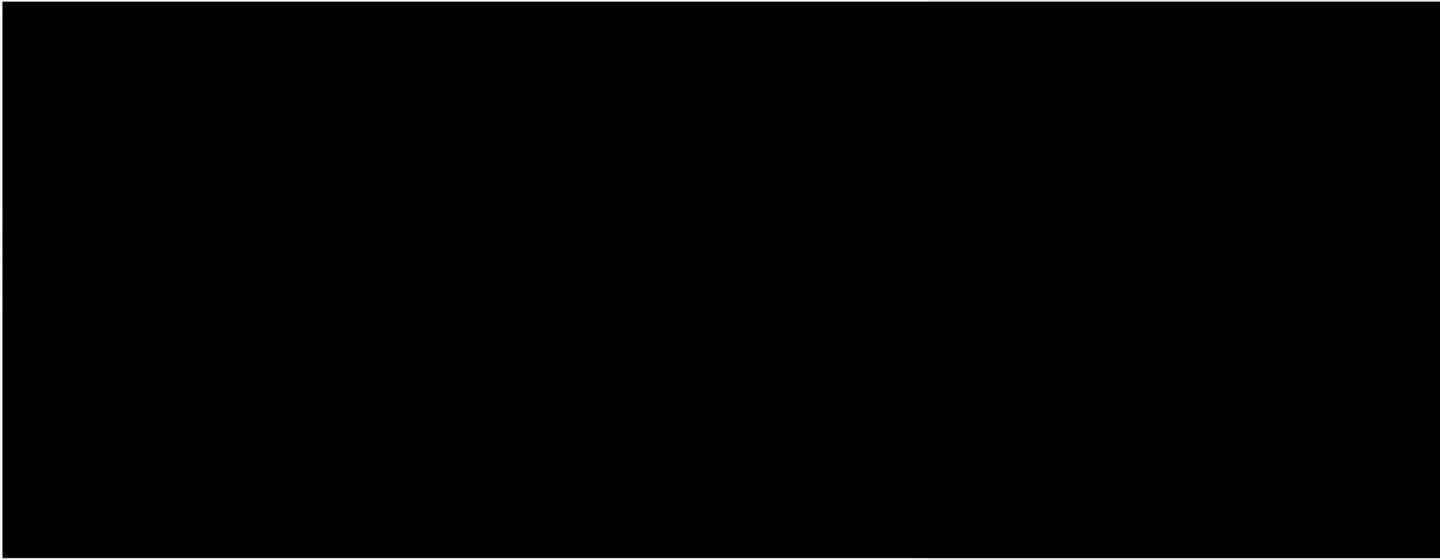
- [19] Lægemiddelstyrelsen, “Medicinpriser.dk.” [Online]. Available: <https://medicinpriser.dk/default.aspx>. [Accessed: 30-Sep-2019].
- [20] Medicinrådet, “Vaerdisaetning af enhedsomkostninger.”
- [21] Rigshospitalet, “Rigshospitalets Metodeliste,” 2019. .
- [22] U.S. Department of health and human services, “Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 5.0,” 2017.

Appendix A: PH test

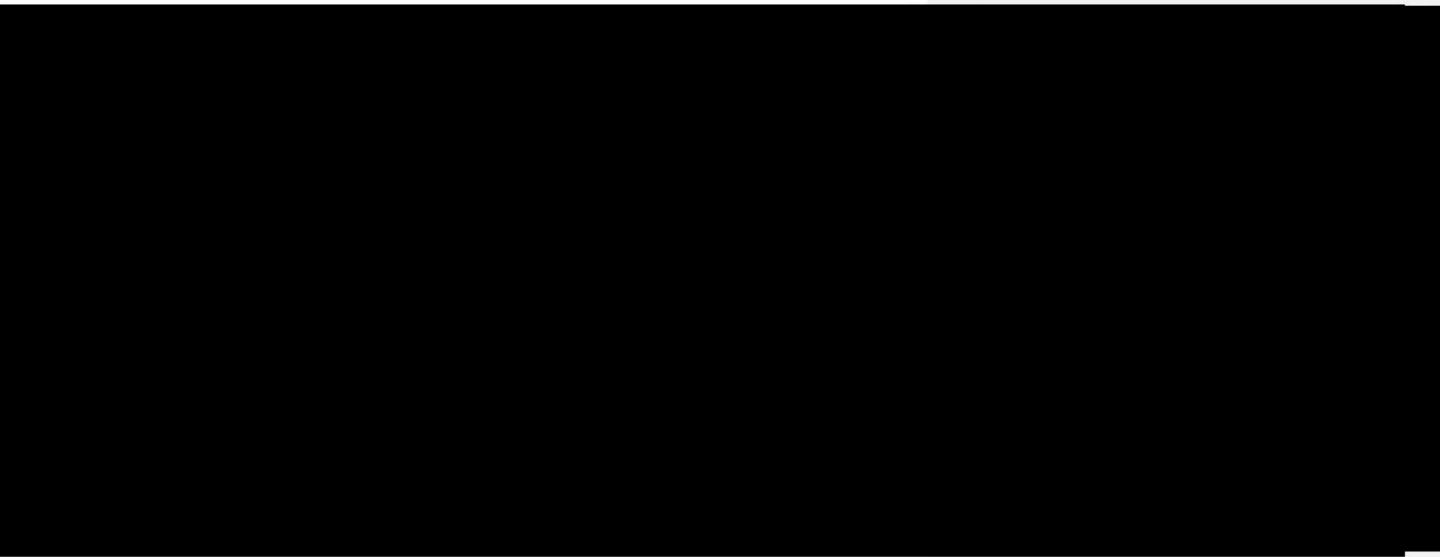
Figur 6: Plot af Smoothed Schoenfeld Residuals for PFS IsaPomDex vs. PomDex 3L+ population



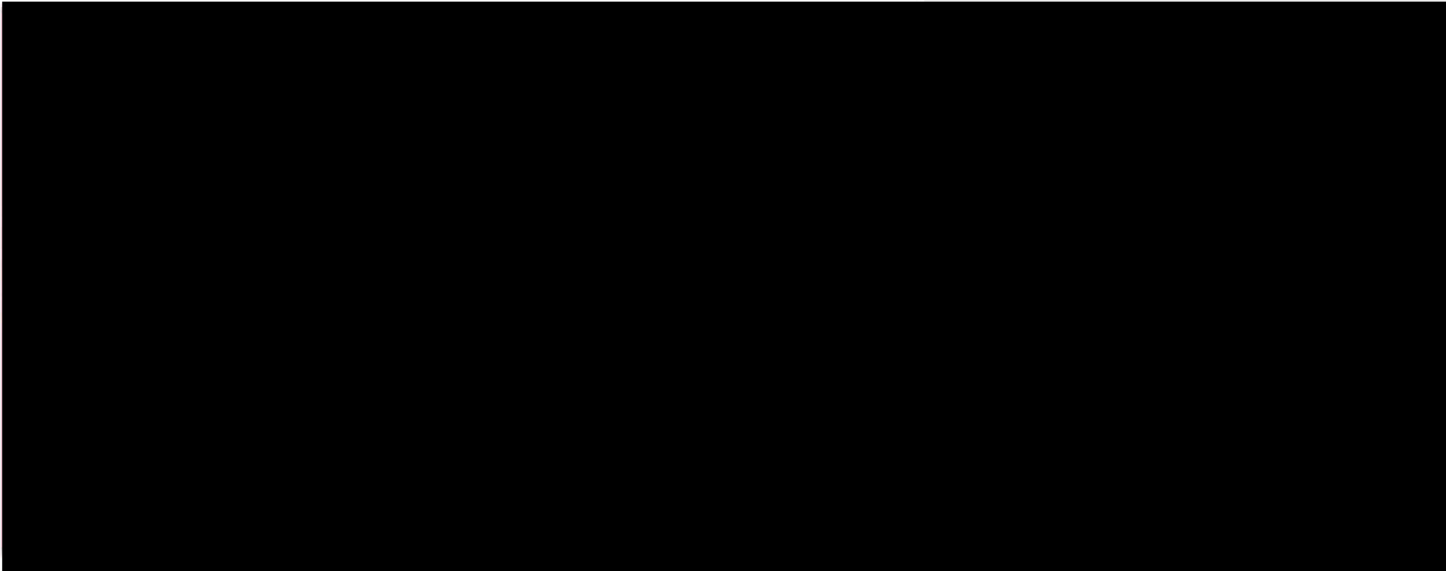
Figur 7: Hazard Rates PFS, 3L+ population



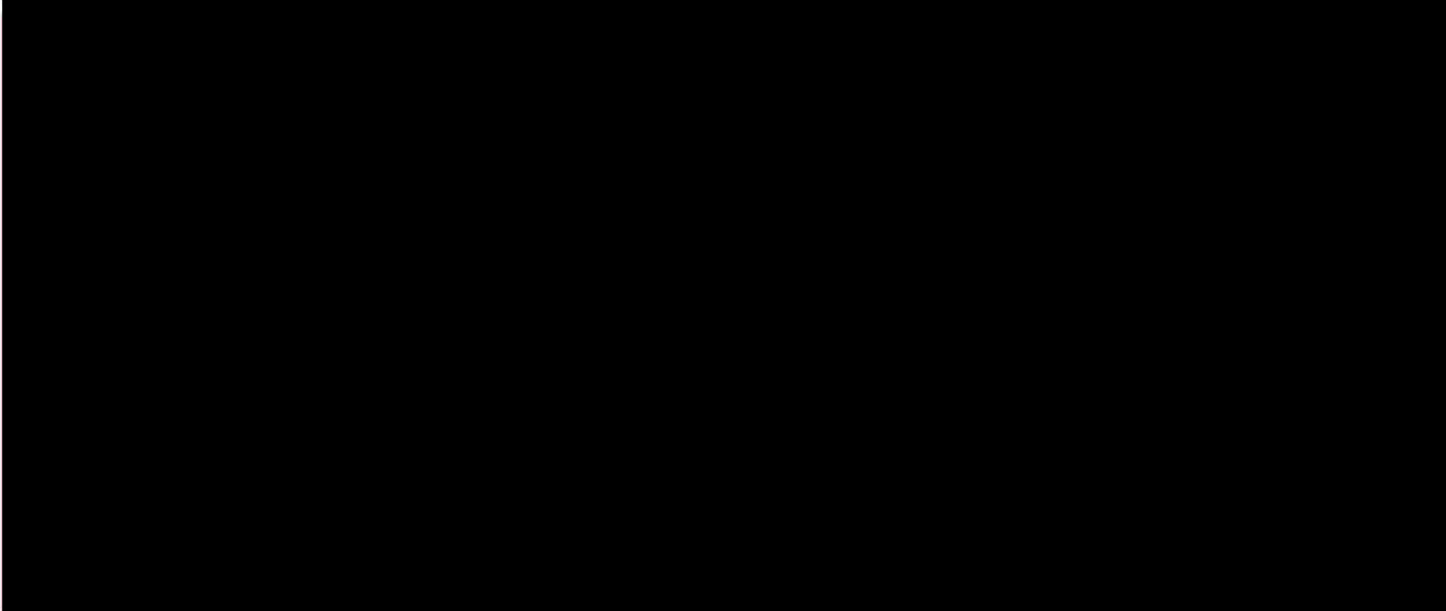
Figur 8: Transformation Diagnostics, PFS



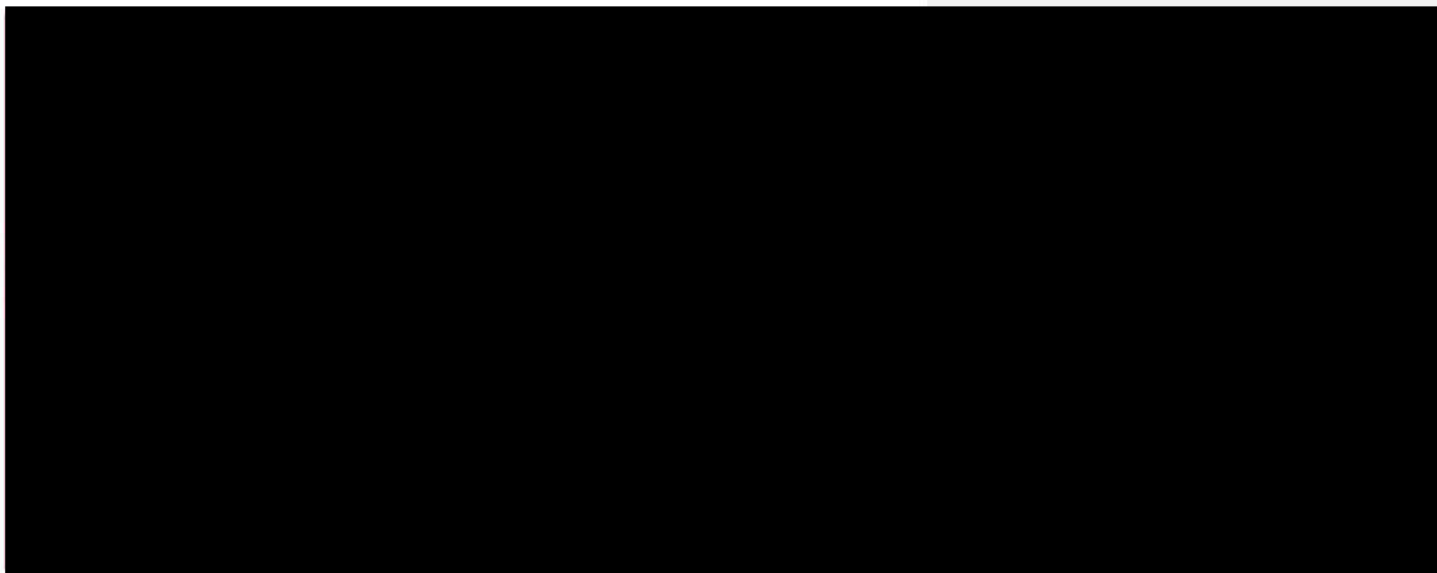
Figur 9: Treatment Effect Overlay Diagnostics, PFS



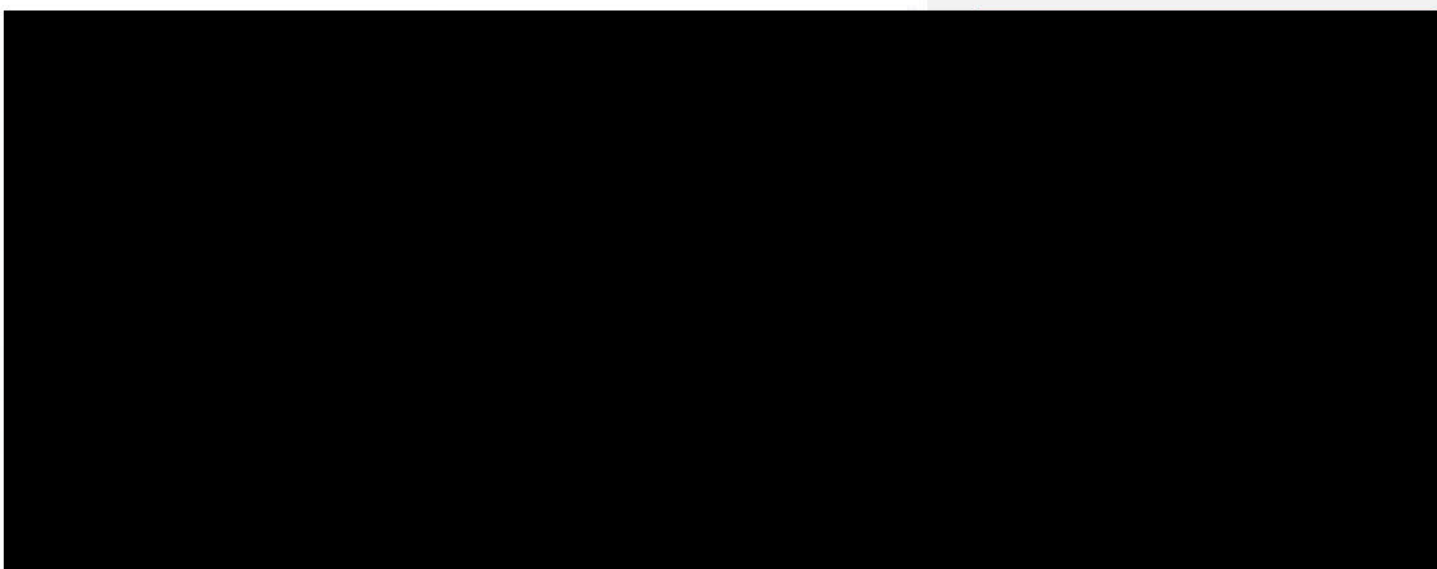
Figur 10: Plot af Smoothed Schoenfeld Residuals for PFS On TRT IsaPomDex vs. PomDex 3L+ population



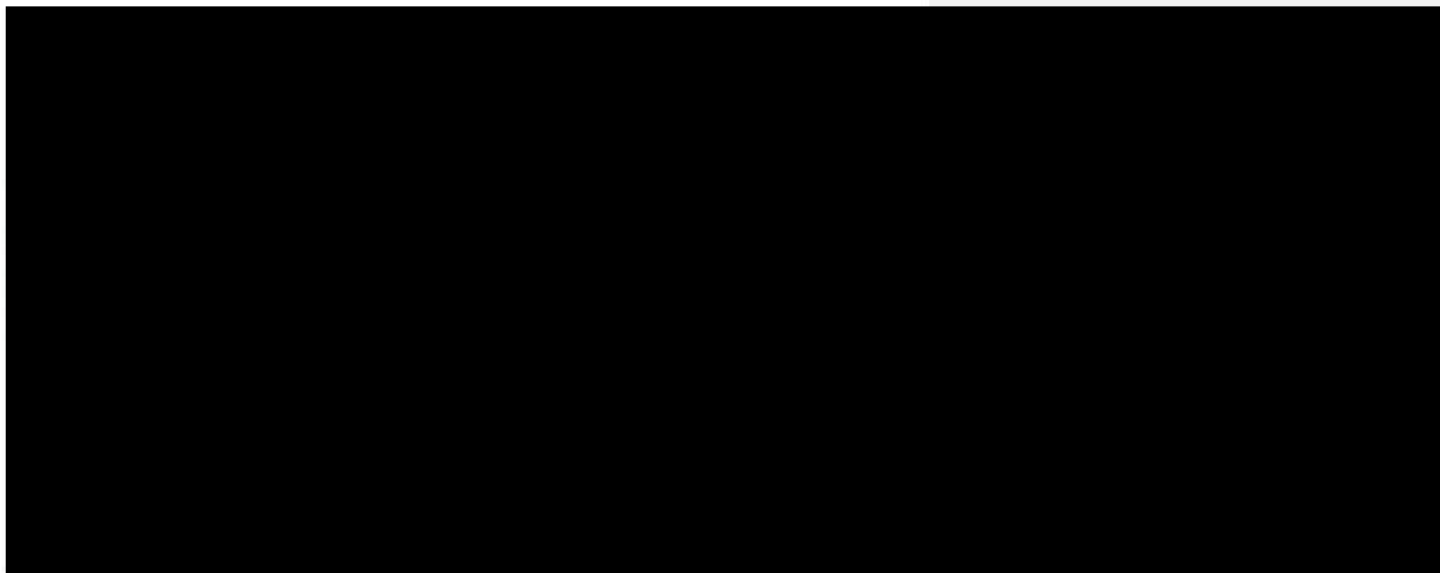
Figur 11: Hazard Rates PFS on TRT, 3L+ population



Figur 12: Transformation Diagnostics, PFS ON TRT



Figur 13: Treatment Effect Overlay Diagnostics, PFS ON TRT



Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk værdi for isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason til behandling af patienter med knoglemarvskræft der har modtaget mindst to tidligere behandlinger

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i deres endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel vi undersøger, den behandling vi sammenligner med og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i Håndbog for Medicinrådets proces og metoder, som du kan finde Medicinrådets hjemmeside under Metoder og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 11. juni 2020

Ikrafttrædelsesdato 11. juni 2020

Dokumentnummer 78812

Versionsnummer 1.0



Indholdsfortegnelse

1	Begreber og forkortelser	2
2	Introduktion	3
2.1	Knoglemarvskræft	3
2.2	Isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason	3
2.3	Nuværende behandling	4
3	Kliniske spørgsmål	4
3.1	Klinisk spørgsmål 1	5
3.2	Klinisk spørgsmål 2	6
3.3	Effektmål	6
3.3.1	Kritiske effektmål	7
3.3.2	Vigtige effektmål	8
4	Litteratursøgning	8
5	Databehandling og -analyse	11
6	Evidensens kvalitet	12
7	Andre overvejelser	12
8	Relation til behandlingsvejledning	13
9	Referencer	14
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	16
11	Versionslog	17



1 Begreber og forkortelser

BOR:	Bortezomib
CAR	Carfilzomib
CI:	Konfidensinterval
DEX:	Dexamethason
ELO:	Elotuzumab
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC- QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment Quality of Life Questionnaire – Cancer (30 items)</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
HDT/STS:	Højdosiskemoterapi med stamcellestøtte
HR:	<i>Hazard ratio</i>
I.V.	Intravenøs
LEN:	Lenalidomid
NK:	<i>Natural killer</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
POM:	Pomalidomid
RR:	Relativ risiko
S.C.	Subkutan



2 Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Sanofi A/S, som ønsker, at Medicinrådet vurderer isatuximab (Sarclisa®) i kombination med pomalidomid og dexamethason til behandling af voksne patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har fået mindst to behandlinger. Vi modtog den foreløbige ansøgning den 5. februar 2020.

2.1 Knoglemarvskræft

Knoglemarvskræft er en uhelbredelig, livstruende og livsforkortende, men behandlingsfølsom hæmatologisk kræftsygdom. Sygdommen skyldes, at én type af hvide blodlegemer i knoglemarven ændrer karakter og herved bliver ondartede (maligne plasmaceller). Patienten kan på grund af nedsat funktion af knoglemarven opleve symptomer på svækket immunforsvar som infektioner og på 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 myelomatose kan der påvises et ikkefunktionelt antistof (M-komponenten) eller dele heraf (lette kæder) i blod og urin. M-komponenten og de lette kæder dannes af de maligne plasmaceller. Hos nogle patienter vil M-komponenten og/eller de lette kæder give anledning til nyreskader eller egentligt nyresvigt [1].

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].

For nydiagnosticerede patienter vil behandlingen være højdosiskemoterapi med stamcellestøtte (HDT/STS), såfremt patienten vurderes at kunne tolerere dette. Patienter, som modtager denne behandling, har en væsentlig bedre prognose end de, der ikke er egnede. Halvdelen af de patienter, der behandles med HDT/STS, er fortsat i live efter ca. 7 år (den mediane overlevelse), mens patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS, har en medianoverlevelse på ca. 3 år [4]. Denne gruppe omfatter især de ældste patienter (over 70 år). Prognosen er, udover patientens alder, afhængig af komorbiditeter ved diagnostidspunktet, prognostisk stadium (International Staging System), og genetiske ændringer i de maligne plasmaceller. Uafhængigt af hvilken behandling patienten modtager i 1. linje, vil en lille andel af patienterne have refraktær (upåvirkelig) sygdom over for behandlingen, og alle patienterne vil på et tidspunkt få behandlingskrævende relaps (tilbagefald) og dermed behandling i 2. linje. Årligt vil ca. 380 patienter med knoglemarvskræft modtage behandling i 1. linje og 320 i 2. linje [3]. 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. På baggrund af dette vurderer fagudvalget, at ca. 200 i Danmark årligt vil få behandling i 3. linje. Patientgruppen er heterogen, og prognosen afhænger af tidligere behandling. Den mediane overlevelse for patienter, der er refraktære overfor immunmodulerende stoffer og proteasomhæmmere, er angivet at være ca. 9 måneder [6].

2.2 Isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason

Isatuximab er et nyt lægemiddel til behandling af knoglemarvskræft. Isatuximab har ikke andre indikationer. Godkendelsesprocessen i Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) forløber i normal procedure.

Isatuximab er et monoklonalt antistof, som binder til et glycoprotein på overfladen af celler, kaldet CD38. CD38 er overudtrykt på maligne plasmaceller og er involveret i plasmacellernes regulering af apoptose (reguleret celledød). Binding af isatuximab til receptoren medfører derfor, at plasmacellen dør.



I den ansøgte behandlingskombination er isatuximab kombineret med pomalidomid og dexamethason (IsaPomDex) og er indiceret til *patienter med relaps og refraktær knoglemarvskræft, som har modtaget mindst to tidligere behandlinger inklusive lenalidomid og en proteasomhæmmer, og som udviste sygdomsprogression under den sidste behandling*. Til denne indikation skal IsaPomDex doseres som følger:

I serier a 28 dage til progression eller uacceptabel toksicitet:

- Isatuximab 10 mg/kg i.v. på dag 1, 8, 15 og 22 i serie 1 og dag 1 og 15 i efterfølgende serier.
- Pomalidomid 4 mg p.o. på dag 1-21 i hver serie.
- Dexamethason:
 - < 75 år: 40 mg p.o. eller i.v. på dag 1, 8, 15 og 22 i hver serie.
 - ≥ 75 år: 20 mg p.o. eller i.v. på dag 1, 8, 15 og 22 i hver serie.

Det allerede markedsførte lægemiddelstof daratumumab binder også til CD38 om end til en anden del af glycoproteinet end isatuximab.

2.3 Nuværende behandling

Behandlingen ved relaps af knoglemarvskræft er medicinsk. Behandlingen er oftest en kombination af flere lægemidler, som angriber kræftcellerne på forskellige måder, hvorved effekten generelt er større end ved behandling med et enkelt lægemiddel [7]. Behandlingen er ikke kurativ, så ud over forlænget overlevelse er målet med behandlingen at give patienterne længst mulige sygdomsfrie perioder med bedst mulig livskvalitet.

I henhold til behandlingsvejledningen for knoglemarvskræft vil behandlingsvalget i 2. linje typisk være en behandlingskombination indeholdende daratumumab. Herefter vil patienterne typisk blive behandlet med carfilzomib i kombination med dexamethason (CarDex), inden der vælges et pomalidomidholdigt regime. I dansk klinisk praksis vil komparatorer, når patienten har modtaget mindst to tidligere behandlinger, typisk være CarDex og ved relaps, herefter pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason (PomBorDex) eller pomalidomid i kombination med dexamethason (PomDex).

Behandlingsvalget foretages i samråd mellem læge og patient under hensyntagen til effekt af tidligere behandling, bivirkninger til tidligere behandlinger, performancestatus (funktionsniveau), komorbiditet og patientpræferencer, herunder antallet af behandlingsfremmøder. Der tages også hensyn til eventuel manglende respons overfor lægemidler, der er indgået i tidligere behandlinger.

3 Kliniske spørgsmål

Medicinerådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population) af det lægemiddel, vi undersøger (interventionen), af den behandling vi sammenligner med (komparator(er)) og af effektmålene.

IsaPomDex er indiceret til patienter, der tidligere har modtaget mindst to behandlinger. De fleste af disse patienter vil have fået daratumumab indtil progression som en af deres tidligere behandlinger og dermed være refraktære over for daratumumab. Fagudvalget anslår, at ca. 80 % kan have fået daratumumab indtil progression. Da isatuximab og daratumumab begge binder til CD38, ønsker fagudvalget at opstille to kliniske spørgsmål, opdelt på om patienterne er refraktære over for daratumumab eller ej.



3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason sammenlignet med eksisterende standardbehandling til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst to behandlinger, og som er refraktære for daratumumab?

Population

Voksne patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget mindst to tidligere behandlinger inklusive lenalidomid og en proteasomhæmmer, som har haft progression på den seneste behandlingslinje, og som er refraktære for daratumumab.

Intervention

Isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason.

Komparator

Fagudvalget ønsker, at interventionen sammenlignes med nedenstående komparatorer, som vil være alternative behandlingsmuligheder, baseret på en individuel vurdering af patientens komorbiditeter og tidligere bivirkninger:

CarDex doseret som følger i serier a 28 dage indtil progression:

- Carfilzomib 20 mg/m² i.v. på dag 1 og 2 i serie 1. 56 mg/m² på dag 8, 9, 15, og 16 i serie 1. 56 mg/m² på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 fra serie 2.
- Dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23.

PomBorDex doseret som følger:

- Pomalidomid 4 mg (anbefalet startdosis) p.o. på dag 1-14 i gentagne 21-dages serier til progression.
- I de første 8 serier gives bortezomib 1,3 mg/m² i.v. eller s.c. på dag 1, 4, 8 og 11. Fra serie 9 og frem gives bortezomib 1,3 mg/m² s.c. på dag 1 og 8.
- I de første 8 serier gives dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12. Fra serie 9 og frem gives dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 8, og 9.

PomDex doseret som følger i serier a 28 dage indtil progression:

- Pomalidomid 4 mg p.o. på dag 1-21.
- Dexamethason 40 mg p.o. på dag 1, 8, 15 og 22.

Disse komparatorer er valgt, da de udgør standardbehandling til denne patientgruppe, som på dette stadie typisk vil være refraktære overfor lenalidomid og daratumumab. Fagudvalget anslår, at det gælder ca. 80 %, svarende til 160 patienter om året. De vil yderligere være behandlet med og eventuelt refraktære overfor bortezomib, når behandlingsforløbet følger Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft. Komparatorerne er ikke ligestillede i behandlingsvejledningen.

CarDex og PomBorDex er EMA-godkendt til patienter, der har modtaget mindst én tidligere behandling. PomDex er godkendt af EMA til patienter, der tidligere har modtaget mindst to tidligere behandlinger.

Da CarDex og IsaPomDex udover dexamethason, som ikke giver problemer med refraktæritet, ikke indeholder lægemiddelstoffer fra samme stofgruppe, vil de to behandlinger kunne anvendes efter hinanden. Sammenligningen med CarDex vil derfor belyse, hvilken af de to behandlinger der har den bedste effekt, og det derfor er mest hensigtsmæssigt at starte med.

Effektmål

Se Tabel 1.



3.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi har isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason sammenlignet med eksisterende standardbehandling til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst to behandlinger?

Population

Voksne patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget mindst to tidligere behandlinger inklusive lenalidomid og en proteasomhæmmer, og som har haft progression på den seneste behandlingslinje, og som ikke er refraktære for daratumumab.

Intervention

Isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason.

Komparator

Fagudvalget ønsker, at interventionen sammenlignes med nedenstående komparator, som vil være en alternativ behandlingsmulighed, baseret på en individuel vurdering af patientens komorbiditeter og tidligere bivirkninger:

PomDex doseret som følger i serier a 28 dage indtil progression:

- Pomalidomid 4 mg p.o. på dag 1-21.
- Dexamethason 40 mg p.o. på dag 1, 8, 15 og 22.

Nogle patienter vil efter to behandlinger ikke være refraktære overfor daratumumab. Fagudvalget anslår, at det drejer sig om højst 20 %, svarende til ca. 40 patienter om året. På grund af den behandling disse patienter har fået i første linje, vil de være refraktære eller intolerante overfor såvel lenalidomid som bortezomib. Derfor vil de ikke kunne få en behandling, hvor daratumumab kombineres med et af de to lægemidler. Disse patienter vil i 2. linje typisk være behandlet med CarDex. Populationen kan også indeholde patienter, der af andre årsager ikke er behandlet med daratumumab efter deres 1.-linjebehandling. Standardbehandling til denne patientgruppe vil være PomDex, når behandlingsforløbet følger Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft. PomDex er godkendt af EMA til patienter, der tidligere har modtaget mindst to tidligere behandlinger.

Effektmål

Se Tabel 1.

3.3 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i **Tabel 1**. For hvert effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer vi for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle.

Tabel 1: Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de tre effektmålsgrupper (dødelighed, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed	Medianoverlevelse i antal måneder	3 måneder
	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Median progressionsfri overlevelse (PFS) i antal måneder	3 måneder



Behandlingsophør/bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter som ophører med behandling i studierne på grund af uønskede hændelser	Forskel på 10 procentpoint
	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Kvalitativ gennemgang af rapporterede bivirkninger	Ikke relevant
Helbredsrelateret livskvalitet	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Antal points ændring over tid målt med EORTC QLQ-C30	Forskel på 10 point

* For alle effektmål ønsker vi data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.

3.3.1 Kritiske effektmål

Samlet overlevelse

Samlet overlevelse (overall survival, OS) er et præcist effektmål, defineret som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død, uanset årsag. Da behandlingsmålet ved knoglemarvskræft er at sikre længst mulig overlevelse under hensyntagen til patientens livskvalitet, er overlevelse et kritisk effektmål til vurderingen af effekten af nye lægemidler. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som medianoverlevelse. Den forventede mediane overlevelse hos den pågældende population, baseret på studiedata, er med de nuværende behandlingsmuligheder ca. 9 måneder [6]. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel i medianoverlevelse mellem intervention og komparator er 3 måneder.

Progressionsfri overlevelse

Hvis data for overlevelse ikke vurderes at være modne af Medicinrådets sekretariat, ønsker fagudvalget at medtage progressionsfri overlevelse (PFS) som et surrogatmål for samlet overlevelse. PFS defineres som tiden fra randomisering til progression eller død, hvor progression bestemmes efter det standardiserede responskriterie udarbejdet af International Myeloma Working Group (IMWG) [8]. PFS er i metaanalyser vist at korrelere med overlevelse indenfor behandling af myelomatose både blandt nydiagnosticerede og hos patienter med relaps, eller som er behandlingsrefraktære [9,10]. PFS anvendes typisk som primært endepunkt i kliniske studier, fordi der ikke ved publikationstidspunktet forventes at foreligge modne data for OS. For patienter, der har modtaget mindst to tidligere behandlinger, inklusive lenalidomid og en proteasomhæmmer, er den mediane PFS 4-9 måneder, baseret på studiedata [11,12]. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel i PFS mellem intervention og komparator er 3 måneder.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Fagudvalget ønsker at vurdere et effektmål, der belyser tyngden af bivirkninger. Andelen af patienter, der ophører med behandlingen pga. uønskede hændelser, er et effektmål, der udtrykker, hvor godt behandlingen tolereres af patienterne. Fagudvalget vurderer, at ophør af en behandling er et kritisk effektmål for vurderingen, da der er begrænsede muligheder for effektiv behandling efterfølgende. De behandlinger, der i dag anvendes til behandling af patienter, der tidligere har modtaget behandling, er bivirkningstunge, og 10-15 % ophører med behandlingen pga. uønskede hændelser, baseret på studiedata [13–15]. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point mellem grupperne er klinisk relevant. Fagudvalget ønsker at vurdere data for den længst mulige opfølgningstid i studierne.

Ved indirekte sammenligninger af IsaPomDex med komparatorerne bør ansøger foretage en vurdering af, om sammenligningen af hændelsesfrekvenser kan foretages på forsvarlig vis på baggrund af studiedesign, opfølgningstid, dataindsamling og hvordan de alvorlige uønskede hændelser er opgjort og rapporteret. Overvejelser omkring dette skal fremgå i den endelige ansøgning.



3.3.2 Vigtige effektmål

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Fagudvalget ønsker som supplement til effektmålet behandlingsophør grundet bivirkninger en opgørelse af de hyppigste bivirkninger af enhver grad (dvs., som forekommer hos > 10 % af patienterne) samt alle bivirkninger af grad 3-4, der er rapporteret i de kliniske studier, hvor IsaPomDex er undersøgt som behandling til patienter med knoglemarvskræft. Fagudvalget vil ud fra denne opgørelse vurdere håndterbarhed og tyngde af bivirkningsprofilen.

Ansøger bør foretage en vurdering af, om sammenligningen af hændelsesfrekvenser kan foretages på forsvarlig vis på baggrund af studiedesign, opfølgningstid, dataindsamling og hvordan bivirkningerne er opgjort og rapporteret. Overvejelser omkring dette skal fremgå i den endelige ansøgning.

Fagudvalget vurderer, at den kvalitative gennemgang er et vigtigt effektmål for kategoriseringen af den kliniske merværdi.

Helbredsrelateret livskvalitet

Livskvalitet er et vigtigt effektmål i vurderingen af behandlinger til knoglemarvskræft, fordi sygdommens symptomer og bivirkninger til behandlingerne kan påvirke patientens livskvalitet. Der findes ingen kurative behandlingsformer, og en række lægemidler gives kontinuerligt indtil relaps. Patienter med knoglemarvskræft er således i behandling en stor del af tiden.

Det hyppigst anvendte redskab til vurdering af livskvalitet indenfor kliniske studier af knoglemarvskræft er det cancerspecifikke EORTC QLQ-C30. Spørgeskemaet indeholder fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer, seks enkeltsymptomer samt en overordnet status for helbred og livskvalitet [16,17]. Der findes ikke en alment anerkendt mindste klinisk relevant forskel for dette spørgeskema. Det er undersøgt, hvor stor en ændring på skalaen, der i gennemsnit opfattes som en ændring i livskvalitet blandt patienter med knoglemarvskræft. Undersøgelsen har vist, at de patienter, som oplevede en forbedring i livskvalitet, i gennemsnit havde en ændring på + 7,6 point, mens en forværring af livskvalitet var forbundet med en gennemsnitlig ændring på -12,1 point [18]. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at en forskel på mindst 10 point er klinisk relevant.

Såfremt der ikke foreligger data fra EORTC QLQ-C30, foretrækkes data fra et andet valideret instrument, som er relevant for patienter med knoglemarvskræft, eksempelvis det generiske EQ-5D eller andre generiske eller sygdomsspecifikke værktøjer.

4 Litteratursøgning

Medicinrådet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes en eller flere fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte tidsskrifter, hvor IsaPomDex er sammenlignet direkte med de valgte komparatorer.

Medicinrådet har fundet følgende fuldtekstartikel, som indeholder en direkte sammenligning mellem IsaPomDex og PomDex:

- **ICARIA-MM:** Attal et al. *Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study.* Lancet 2019; 394: 2096-107 [19]

Det er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare sammenligningen mellem IsaPomDex og PomDex ud fra de definerede effektmål. Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere fuldtekstartikler, men skal konsultere Det Europæiske



Lægemiddelagenturs (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Medicinrådet har ikke fundet fuldtekstartikler, der indeholder en direkte sammenligning mellem IsaPomDex og de øvrige komparatorer. Derfor skal ansøger søge efter artikler til en indirekte sammenligning. Søgestrengen fremgår nedenfor. Derudover skal ansøger konsultere Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgestreng til MEDLINE (via PubMed)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced>

#1	Multiple Myeloma[mh]	Søgetermer for populationen
#2	myeloma[tiab] OR myelomatosis[tiab] OR kahler disease[tiab]	
#3	#1 OR #2	
#4	isatuximab[nm]	Søgetermer for interventionen/ komparatorer
#5	isatuximab[tiab] OR Sarclisa[tiab]	
#6	pomalidomide[nm]	
#7	pomalidomid*[tiab] OR Imnovid*[tiab] OR Pomalyst*[tiab] OR Actimid*[tiab] OR CC4047[tiab] OR CC-4047[tiab]	
#8	Dexamethasone[mh]	
#9	dexamethason*[tiab]	
#10	(#4 OR #5) AND (#6 OR #7) AND (#8 OR #9)	
#11	carfilzomib[nm]	
#12	carfilzomib[tiab] OR Kyprolis*[tiab]	
#13	(#8 OR #9) AND (#11 OR #12)	
#14	Bortezomib[mh]	Søgestreng for indirekte sammenligning
#15	bortezomib[tiab] OR Velcade*[tiab]	
#16	(#6 OR #7) AND (#8 OR #9) AND (#14 OR #15)	
#17	#3 AND (#10 OR #13 OR #16)	
#18	("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh])	Afgrænsning, RCT (Cochrane filter)
#19	#17 AND #18	Eksklusion af ikke relevante publikationstyper
#20	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt]	
#21	#19 NOT #20	



Søgestreng til CENTRAL (via Cochrane Library)

<https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

#1	[mh "Multiple Myeloma"]	Søgetermer for populationen
#2	(myeloma OR myelomatosis OR "kahler* disease"):ti,ab,kw	
#3	#1 OR #2	
#4	(isatuximab OR Sarclisa):ti,ab,kw	Søgetermer for interventionen/komparatorer
#5	(pomalidomid* OR Imnovid* OR Pomalyst* OR Actimid*):ti,ab,kw	
#6	[mh Dexamethasone]	
#7	dexamethason*:ti,ab,kw	
#8	#4 AND #5 AND (#6 OR #7)	
#9	(carfilzomib OR Kyprolis*):ti,ab,kw	
#10	(#6 OR #7) AND #9	
#11	[mh Bortezomib]	
#12	(bortezomib OR Velcade*):ti,ab,kw	
#13	#5 AND (#6 OR #7) AND (#11 OR #12)	
#14	#3 AND (#8 OR #10 OR #13)	Søgestreng for indirekte sammenligning
#15	("conference abstract" OR review):pt	Eksklusion af ikke relevante publikationstyper
#16	NCT*:au	
#17	("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so	
#18	#15 OR #16 OR #17	
#19	#14 NOT #18	#19 = endelig søgning

Ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de, der er specificeret i protokollen, og artikler der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Kriterier for litteratursøgning

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, f.eks. i form af et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.



Kriterier for udvælgelse af litteratur

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler ekskludere først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i PRISMA-Statement (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal virksomheden anvende et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen skal vurderes.

In- og eksklusionskriterier: De inkluderede studier skal være randomiserede kontrollerede forsøg og skal stemme overens med de kliniske spørgsmål, hvad angår de beskrevne populationer, komparatorer og indeholde minimum et relevant effektmål.

5 Databehandling og -analyse

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne. Herunder ønskes en redegørelse for hvilke behandlinger patienterne i studierne har fået tidligere.
- Angiv hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerterne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode, der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jævnfør Appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).



- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jævnfør Appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'- og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

Narrative analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

6 Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet angiver, i hvor høj grad vi kan have tiltro til den evidens, vi baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7 Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker informationer, der kan belyse en vurdering af, hvorvidt og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt.

Da refraktæritet for daratumumab er et eksklusionskriterie i det kliniske studie ICARIA-MM, bedes ansøger redegøre for, hvorvidt der er dokumentation for effekt af isatuximab efter behandling med daratumumab.



8 Relation til behandlingsvejledning

Fagudvalget vil i forbindelse med vurderingen af isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason tage stilling til, hvor det foreløbig kan placeres i Medicinrådets fælles regionale behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft.



9 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. Raab MS, Cavo M, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *Br J Haematol.* 2016;175(1):66–76.
6. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia.* 2012;26(1):149–57.
7. Komarova NL, Boland CR. Cancer: calculated treatment. *Nature.* 2013;499(7458):291–2.
8. 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.
9. Cartier S, Zhang B, Rosen VM, Zarotsky V, Bartlett JB, Mukhopadhyay P, et al. Relationship between treatment effects on progression-free survival and overall survival in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of published clinical trial data. *Oncol Res Treat.* 2015;38(3):88–94.
10. Félix J, Aragão F, Almeida JM, Calado FJ, Ferreira D, Parreira ABS, et al. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC Cancer.* 2013;13:122.
11. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, Hofmeister CC, Baz R, Jagannath S, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood.* 2014;123(12):1826–32.
12. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1055–66.
13. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng WJ, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):1327–37.
14. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica.* 2018;
15. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, White D, Benboubker L, Cook G, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica.* 2018;103(12):2088–96.
16. 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. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365–76.
17. EORTC Data Center. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Bruxelles: EORTC Data center; 2001.



18. Kvam AK, Fayers P, Wisloff F. What changes in health-related quality of life matter to multiple myeloma patients? A prospective study. *Eur J Haematol.* 2010;84(4):345–53.
19. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10214):2096–107.



10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende knoglemarvskræft

Formand	Indstillet af
Ulf Christian Frølund Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Sjælland
Medlemmer	Udpeget af
Asta Svirskaitė Overlæge	Region Nordjylland
Anja Klostergaard Konstitueret overlæge	Region Midtjylland
Per Trøllund Specialeansvarlig overlæge	Region Syddanmark
Carsten Helleberg Overlæge	Region Hovedstaden
Lisbeth Egeskov Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Lise Heimark Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Anne Kærsgaard Mylin Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Myelomatose Studiegruppe
Jennifer A. F. Andresen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Tonny Studsgaard Pedersen Overlæge, klinisk lektor	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3. th.
2100 København Ø
+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	11. juni 2020	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk