

Medicinrådets vurdering af daratumumab i kombination med bortezomib, lenalidomid og dexamethason

Til induktions- og konsoliderende behandling af patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft, som er kandidater til autolog stamcelle-transplantation, efterfulgt af daratumumab og lenalidomid vedligeholdelsesbehandling

Vurdi



Dokumentoplysninger

Godkendt 19. november 2025

Ikrafttrædelsesdato 19. november 2025

Dokumentnummer 230877

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Daratumumab (Darzalex) i kombination med bortezomib, lenalidomid og dexamethason (til induktion og konsolidering) og Daratumumab i kombination med lenalidomid (til vedligeholdelsesbehandling)

Indikation Patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som er kandidater til autolog stamcelle-transplantation

Lægemiddelfirma Johnson & Johnson

ATC-kode L01FC01

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 7. nov. 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 16. juli 2025

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 15. okt. 2025

Rådets anbefaling 19. november 2025

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

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende knoglemarvskræft



© Medicinrådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 20. november 2025



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet daratumumab som tillæg til standardbehandlingen, dvs. i kombination med bortezomib, lenalidomid og dexamethason til induktions- og konsoliderende behandling af patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT), efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med daratumumab i tillæg til lenalidomid.

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

Knoglemarvskræft (myelomatose)

Knoglemarvskræft er den næsthyppigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark. Sygdommen udgår fra knoglemarvens plasmaceller og kan påvirke en række forskellige organsystemer. Knoglemarvskræft er på nuværende tidspunkt en uhelbredelig og livsforkortende sygdom. Der findes dog gode behandlingsmuligheder, der gør, at man kan bringe sygdommen i ro og leve med den i mange år.

Medicinrådet estimerer, at der årligt er ca. 120 nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, som er kandidater til HDT.

Daratumumab (Darzalex)

Daratumumab er et humaniseret monoklonalt antistof rettet mod membranproteinet CD38, som er involveret i celleadhæsion, migration og signalering.

Anbefalet dosis af daratumumab, når det gives i kombination med bortezomib, lenalidomid og dexamethason, er 1.800 mg subkutant i følgende cyklusser a 28 dage:

Induktionsbehandling, 4 cyklusser: ugentligt i cyklus 1-2, hver anden uge i cyklus 3-4.

Konsolidering, 2 cyklusser: hver anden uge i cyklus 5-6.

Vedligeholdelsesbehandling efter HDT og konsolidering (i kombination med lenalidomid jf. PERSEUS-studiet): hver 4. uge fra cyklus 7 indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger. Behandlingen stoppes ved vedvarende MRD-negativitet i mindst 12 mdr. Virksomheden har i deres ansøgning afgrænset vedligeholdelsesbehandlingen til højst 24 måneder.

Nuværende behandling i Danmark

Jf. Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedr. knoglemarvskræft er nuværende induktionsbehandling og eventuel konsolidering i forbindelse med HDT en kombination af bortezomib, lenalidomid og dexamethason (BorLenDex). Vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid (Len) kan overvejes efter HDT.



Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering er baseret på et randomiseret, ikke-blindet studie, hvor tillæg af daratumumab til standardbehandling undersøges, dvs. en direkte sammenligning af både induktion, konsolidering + vedligeholdelsesbehandling mellem DarBorLenDex+DarLen og BorLenDex+Len.

Der var ikke statistisk signifikant forskel i overlevelsesraten (OS) (DarBorLenDex+DarLen: 89 %, BorLenDex+Len: 88 % ved 48 mdr. HR: 0,73 [95% CI 0,47; 1,14]).

Der var statistisk signifikant forskel i progressionsfri overlevelse (PFS) (DarBorLenDex+DarLen: 84 %, BorLenDex+Len: 68 % ved 48 mdr. HR: 0,42 [95% CI 0,30; 0,59]). Ca. en fjerdedel af patienterne var 65 år eller ældre. Der var ikke statistisk signifikant forskel på PFS for denne subgruppe (HR 0,97 [95 % CI 0,52; 1,81]).

Opfølgningstiden er for kort til, at medianen er nået for både OS og PFS i begge behandlingsarme.

På tidspunktet efter konsoliderende behandling, men før opstart af vedligeholdelsesbehandling, var der statistisk signifikant forskel i andelen, som havde opnået mindst komplet respons (45 % vs. 35 % med henholdsvis DarBorLenDex og BorLenDex, OR 1,51 [95 % CI 1,12; 2,05]), og i andelen, som havde opnået MRD-negativitet, henholdsvis 58 % og 33 % (OR 2,79 [95% CI 2,06; 3,78]).

Efter en maksimal opfølgningstid på 54 måneder, var der statistisk signifikant forskel i andelen, som havde opnået mindst komplet respons, henholdsvis 88 % vs. 70 % (OR 3,13 [2,11; 4,65]). På samme tidspunkt var der statistisk signifikant forskel i andelen, som havde opnået MRD-negativitet, henholdsvis 75 % og 48 % (OR 3,40 [2,47; 4,69]).

Præspecificerede subgruppeanalyser viser overordnet de samme resultater, med en tendens til mindre effektforskel for ældre (≥ 65 år).

Da patienterne har fået vedligeholdelsesbehandling med henholdsvis DarLen efter DarBorLenDex og lenalidomid efter BorLenDex, er det ikke muligt at adskille effekten på PFS og OS af induktion/konsolidering og vedligeholdelsesbehandling.

Medicinrådet vurderer samlet set, at tillæg af daratumumab til standardbehandlingen giver et bedre respons og længere PFS. Det er ikke dokumenteret, om der er en effekt på overlevelse. Tillæg af daratumumab medfører flere bivirkninger, primært infektioner, hvilket dog ikke fører til flere, som ophører behandlingen. Dette kan delvist skyldes, at patienterne i studiet ikke var blindede og havde et ønske om at fortsætte med daratumumab på trods af bivirkningerne.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en partitioned survival model til at estimere omkostningseffektiviteten ved brug af daratumumab som tillæg til standardinduktion, konsolidering + vedligeholdelsesbehandling (BorLenDex+Len) til behandling af nydiagnosticeret knoglemarvskræft for patienter, der kandiderer til HDT.



Analysen tager udgangspunkt i digitaliseret KM-data for komparator fra Harsløf et al, sammenligning af behandlingerne fra PERSEUS for effektmålene OS, PFS, tid til behandlingsstop (TTD) og helbredsrelateret livskvalitet. For livskvalitet er det antaget, at patienternes livskvalitet er uafhængig af behandlingstype.

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

Det er Medicinrådets vurdering, at de ekstrapolerede forløb for OS og PFS i ansøgers model for begge behandlingsarme er for optimistiske til at kunne afspejle en dansk kontekst. Som løsning på det, har Medicinrådet erstattet KM-data i komparatorarmen fra ansøgers model med digitaliseret KM-data fra et dansk klinisk studie af Harsløf et al. (2024)-studiet for både OS og PFS og ekstrapoleringerne for komparator baseres derfor på danske data [1]. For interventionsarmen har Medicinrådet anvendt hazard ratioen for OS og PFS mellem de to behandlingsarme fra PERSEUS-studiet samt ekstrapolationsmodellen for komparator til at udlede forløb, der ligeledes bedre afspejler en dansk kontekst, men som fastholder den kliniske forskel fundet i PERSEUS-studiet. Brugen af hazard ratioen for OS fra PERSEUS-studiet er problematisk, da antagelsen om proportional hazards ikke er opfyldt. Resultaternes følsomhed overfor variation i den anvendte hazard ratio testes derfor gennem en følsomhedsanalyse, se Afsnit 3.6.2.

En væsentlig usikkerhed er modelleringen af cilta-cel i 2. linje. Cilta-cel inkluderes på omkostningssiden, men helbredseffekterne af cilta-cel modelleres ikke. Ved valg af ekstrapolering for OS kan man argumentere for, at de måske overoptimistiske ekstrapoleringer fra PERSEUS-studiet kan afspejle fremtiden med cilta-cel i anden linje. Men fremskrivning af cilta-cel er også behæftet med usikkerhed, og det er svært at afgøre, hvad et passende forløb for OS er, når 2. linjebehandling ikke modelleres direkte i modellen. Medicinrådet foretager følsomhedsanalyser, hvor OS fremskrives med en fordeling, der kan afspejle den forventede effekt af cilta-cel, og hvor nytten i det progredierede helbredsstadie sættes lig nytten, når sygdommen er stabil (se Afsnit 3.6.2).

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem DarBorLenDex+DarLen og BorLenDex+Len er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,9 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.



Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	DarBorLenDex-DarLen	BorLenDex+Len	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	8,4	7,5	1,0
Totale QALY	7,1	6,2	0,9

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1.329.870
	Beregnet med SAIP: ■
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.444.898
	Beregnet med SAIP: ■

Budgetkonsekvenser

Ca. 120 patienter pr. år forventes at være kandidater til DarBorLenDex+DarLen. Ved en anbefaling forventes behandlingen at få en markedsandel på 100 % af patienterne om året, mens de resterende patienter vil blive behandlet med nuværende standardbehandling.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Knoglemarvskræft (myelomatose)	11
1.3	Daratumumab	12
1.4	Nuværende behandling	13
2.	Effekt og sikkerhed	14
2.1	Litteratursøgning.....	14
2.2	Kliniske studier	15
2.2.1	PERSEUS	16
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	17
2.4	Population.....	18
2.4.1	Intervention	20
2.4.2	Komparator	20
2.4.3	Effektmål	21
2.5	Sammenligning af effekt	22
2.5.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	22
2.5.2	Oversigt over effektestimater	22
2.5.3	Samlet overlevelse (OS)	24
2.5.4	Progressionsfri overlevelse (PFS)	30
2.5.5	Tid til behandlingsstop (TTD)	36
2.5.6	Respons	40
2.5.7	MRD-negativitet	41
2.6	Sammenligning af sikkerhed	42
2.7	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	46
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	46
3.1	Analyseperspektiv	46
3.2	Model	47
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	49
3.4	Omkostninger	52
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	52
3.4.2	Administrationsomkostninger	55
3.4.3	Monitoreringsomkostninger	55
3.4.4	Bivirkningsomkostninger	56
3.4.5	Efterfølgende behandlinger	57
3.4.6	Patientomkostninger	60
3.4.7	Andre omkostninger: HDT-behandling	60
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	61
3.6	Resultater.....	62



3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	62
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	63
3.7	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse.....	66
4.	Budgetkonsekvenser	68
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	68
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	68
5.	Referencer	70
6.	Sammensætning af fagudvalg	72
7.	Versionslog	73
8.	Bilag.....	74
8.1	Vurdering af antagelse om proportionale hazards for OS	74
8.2	Vurdering af antagelse om proportionale hazards for PFS.....	75
8.3	Besvarelsesrater for EQ-5D-5L og EQ-5D VAS i PERSEUS.....	76
8.4	Regressionskoefficienter helbredrelateret livskvalitet	81
8.5	Ekstrapolering af digitaliseret KM-data for samlet overlevelse fra Harsløf et al. (2024)	82
8.6	Ekstrapolering af digitaliseret KM-data for progressionsfri overlevelse fra Harsløf et al. (2024)	82



Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

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

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

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 71.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
BSA:	Kropsoverfladeareal (<i>body surface area</i>)
DMSG:	Dansk Myelomatose Studiegruppe
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life of Cancer Patients</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D-5L:	<i>European Quality of Life - 5 Dimensions – 5 Levels</i>
HDT:	Højdosis kemoterapi med stamcellestøtte
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet (<i>Health related quality of life</i>)
ICER:	Inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (<i>incremental cost effectiveness ratio</i>)
IMWG:	<i>International Myeloma Working Group</i>
ISS:	<i>(The Multiple Myeloma) International Staging System</i> . Til klassifikation af sygdommens sværhedsgrad
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall survival</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression-free survival</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår (<i>Quality adjusted life year</i>)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RDI	<i>Relative dose intensity</i>
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet daratumumab i kombination med bortezomib, lenalidomid og dexamethason (DarBorLenDex) til induktions- og konsoliderende behandling af patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som er kandidater til autolog stamcelletransplantation, efterfulgt af daratumumab i kombination med lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling (DarLen).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Johnson & Johnson, som fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 21. oktober 2024.

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

1.2 Knoglemarvskræft (myelomatose)

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

Knoglemarvskræft er den næsthyppigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark, hvor i alt ca. 3.400 patienter anslås at leve med sygdommen [2]. Der diagnosticeres ca. 400 behandlingskrævende patienter om året i Danmark, og medianalderen er ca. 72 år [2]. Risikoen for at få knoglemarvskræft stiger med alderen og forekommer lidt hyppigere hos mænd end hos kvinder [7]. Prævalensen er stigende, i takt med at prognosen er blevet bedre.

I Dansk Myelomatose Studiegruppens (DMSG) årsrapport fra 2023 er 3-års overlevelsen opgjort til 81 %, 59 % og 69 % for henholdsvis yngre patienter (< 70 år), ældre patienter (> 70 år) og hele patientgruppen [2]. 5-års overlevelsen for de samme patientgrupper er 72 %, 40 % og 53 %. Der er kommet nye behandlingsmuligheder i 2024 (teclistamab og cilta-cel i 4L) og i 2025 (cilta-cel i 2L), som forventes at påvirke prognosen positivt.



Knoglemarvskræft diagnosticeres ved blodprøver, urinprøve, knoglemarvsundersøgelse og CT-scanning af skelettet. De diagnostiske kriterier, som anvendes i Danmark, er anbefalet af International Myeloma Working Group (IMWG) [3]. Sygdommen er behandlingskrævende ved organpåvirkning, herunder skeletskade, nyrepåvirkning, forhøjet kalk i blodet og blodmangel (myeloma defining events, MDE-kriterier). Hos undergruppen, der endnu ikke har organpåvirkning, men har markant øget risiko for at udvikle dette inden for kort tid, bør behandling overvejes [4].

I kræftcellerne findes der en række forskellige kromosomforandringer (cytogenetiske afvigelser), der har betydning ift. prognosen, og hvordan lægemidlerne virker. På den baggrund opdeles sygdommen i højrisiko eller standardrisiko cytogenetik [3–5].

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

1.3 Daratumumab

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

Daratumumab i kombination med bortezomib, lenalidomid og and dexamethason har indikation til induktions- og konsoliderende behandling af patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som er kandidater til HDT, samt til efterfølgende vedligeholdelsesbehandling i kombination med lenalidomid.

Daratumumab har status af orphan drug pr. 17. juli 2013 og har været igennem accelerated assessment i EMA.

Øvrige indikationer for daratumumab

Til voksne patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som er kandidater til HDT:

- i kombination med bortezomib, thalidomid og dexamethason (*ikke anbefalet af Medicinrådet i januar 2022*)

Til voksne patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som ikke er kandidater til HDT:

- i kombination med bortezomib, melphalan og prednison (*anbefalet af Medicinrådet i juni 2021*)
- i kombination med lenalidomid og dexamethason (*anbefalet af Medicinrådet i maj 2025, men endnu ikke indplaceret i lægemiddelrekommandationen*)

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



- i kombination med lenalidomid og dexamethason eller bortezomib og dexamethason (*anbefalet af Medicinrådet jf. gældende lægemiddelrekommandation*)

Som monoterapi til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, som tidligere har fået behandling med en proteasomhæmmer og et immunmodulerende middel, og som har vist sygdomsprogression under den sidste behandling (*anbefalet af Medicinrådet jf. gældende lægemiddelrekommandation*)

Til nydiagnosticeret systemisk AL amyloidose:

- I kombination med bortezomib, cyclophosphamid og dexamethason (*ikke anbefalet af Medicinrådet i januar 2024*)

Anbefalet dosis

Anbefalet dosis af daratumumab når det gives i kombination med bortezomib, lenalidomid og dexamethason er 1.800 mg subkutant i følgende cyklusser a 28 dage:

Induktionsbehandling, 4 cyklusser: ugentligt i cyklus 1-2, hver anden uge i cyklus 3-4

Konsolidering, 2 cyklusser: hver anden uge i cyklus 5-6

Vedligeholdelsesbehandling (i kombination med lenalidomid jf. PERSEUS-studiet): hver 4. uge indtil sygdomsprogression, uacceptable bivirkninger, eller komplet respons (eller bedre). Behandlingen stoppes ved vedvarende MRD-negativitet i mindst 12 mdr. Virksomheden har i deres ansøgning afgrænset vedligeholdelsesbehandlingen til højst 24 måneder.

1.4 Nuværende behandling

Førstelinge (1L) behandling omfatter to patientundergrupper; 1) Patienter, der er kandidater til højdosis kemoterapi med autolog stamcellestøtte (HDT), og 2) patienter, der ikke er kandidater til HDT.

Førstnævnte gruppe er tilsvarende den ansøgte indikation i denne rapport, og udgør ca. 120 patienter årligt. Den nuværende standardbehandling for denne gruppe fremgår af Figur 1: induktionsbehandling før HDT er bortezomib + lenalidomid + dexamethason (BorLenDex). Konsoliderende behandling kan overvejes ved utilstrækkeligt respons på første HDT eller til patienter med højrisiko sygdom, i form af gentagelse af HDT (2. HDT) eller medicinsk behandling (BorLenDex, LenDex). I Danmark er det højst 25 %, som har behov for konsoliderende behandling. Vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid kan overvejes. I Danmark opstartede ca. 80 % af patienterne lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling i 2022 [2].



1. linje	kandidater til HDT	Vurderes i MR
	induktionsbehandling: bortezomib + lenalidomid + dexamethason + mobiliserende kemoterapi (cyklofosfamid) og perifer stamcellehøst + højdosis kemoterapi (melphalan) med stamcellestøtte (HDT) + overvej konsoliderende behandling (som induktion) overvej vedligeholdelsesbehandling: lenalidomid	<i>daratumumab + bortezomib + lenalidomid + dexamethason</i>

Figur 1. Behandling af nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, som er kandidater til HDT (højre kolonne er nuværende vurdering i Medicinrådet (MR)).

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøgningen er baseret på et studie med direkte sammenligning mellem DarBorLenDex+DarLen og BorLenDex+Len. Derfor er der ikke gennemført en litteratursøgning.



2.2 Kliniske studier

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

Tabel 1. Studie, som er anvendt i Medicinrådets vurdering af effekt og sikkerhed af daratumumab som tillæg til bortezomib, lenalidomid og dexamethason

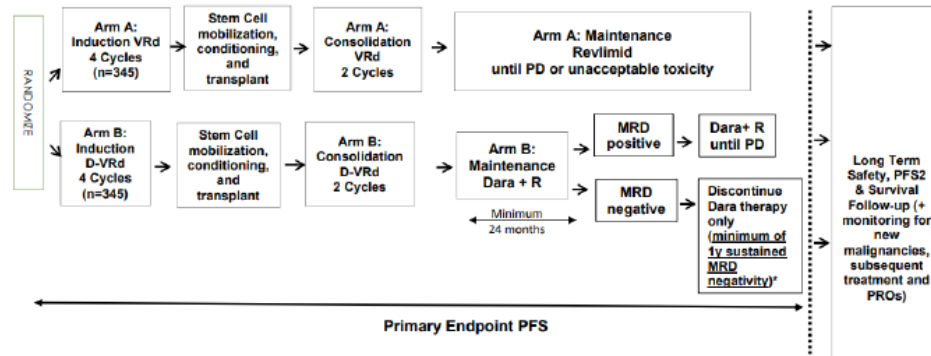
Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
PERSEUS [NCT03710603]	Patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som er kandidater til autolog stamcelle-transplantation i alderen 18-70 år og med ECOG 0-2	Daratumumab 1.800 mg subkutan i 6 cyklusser a 28 dage*. Ugentligt i cyklus 1-2, hver anden uge i cyklus 3-6* Vedligeholdelsesbehandling hver 4. uge fra cyklus 7. Mindst 24 mdr. indtil sygdomsprogression, uacceptable bivirkninger, eller komplet respons (eller bedre). Behandlingen stoppes ved vedvarende MRD-negativitet i mindst 12 mdr. BorLenDex: 6 cyklusser a 28 dage* Bortezomib: 1,3 mg/m ² SC 2 gange pr. uge (dag 1, 4, 8, 11) Lenalidomid: 25 mg PO dag 1-21 Dexamethason: 40 mg PO/IV dag 1-4 og 9-12 Vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid: 10 mg PO dag 1-28 indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger. Dosis kan øges til 15 mg efter 3 cyklusser a 28 dage.	Bortezomib Lenalidomid Dexamethason (dosering som i interventionsarmen)	OS, PFS, livskvalitet (EQ-5D-5L og EQ VAS), responsrate, MRD-negativitet, sikkerhed	OS, PFS, tid i behandling (defineret som tid til behandlingsophør, TTD)

*fire induktionscyklusser, to konsolideringscyklusser



2.2.1 PERSEUS

PERSEUS er et randomiseret, kontrolleret multicenter forsøg, hvor effekten af at tilføje daratumumab til standardbehandling (BorLenDex+Len), som henholdsvis induktion, konsolidering og vedligeholdelsesbehandling undersøges. Studiedesignet fremgår af Figur 2 og behandlingsforløb beskrives i de følgende afsnit.



*daratumumab opstartes igen ved bekræftet tab af komplet respons eller ved MRD på 10^{-4} eller højere.

D/Dara: daratumumab; D-VRd: DarBorLenDex; MRD: minimal residual sygdom; PD: progressiv sygdom; PFS2: progressionsfri overlevelse på næste linjes behandling; R (Revlimid): lenalidomid; VRd: BorLenDex;

Figur 2. PERSEUS studiedesign.

HDT

Inden for 6 uger efter afslutningen af induktionsbehandling (cyklus 4) blev stamcellemobilisering udført ved brug af den lokale standardprotokol, såsom cyclofosamid, granulocyt-kolonistimulerende faktor og plerixafor. En anden runde med stamcellemobilisering eller knoglemarvshøst var tilladt ved utilstrækkeligt respons. Patienterne gennemgik konditionering med melphalan (200 mg pr. kvadratmeter legemsoverflade) i løbet af 24 til 48 timer, efterfulgt af HDT. Konsolideringsbehandling blev påbegyndt 30 til 60 dage efter transplantation.

Komparator

Patienterne i komparatorarmen modtog BorLenDex som induktions- og konsolideringsbehandling, efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Intervention

Patienterne i interventionsarmen modtog DarBorLenDex som induktions- og konsolideringsbehandling, efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med DarLen indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Ved komplet respons eller bedre ophørte patienterne med daratumumab, når der var dokumenteret vedvarende MRD-negativitet (10^{-5}) i mindst 12 måneder og efter mindst 24 måneders vedligeholdelsesbehandling. Disse deltagere fortsatte med lenalidomid vedligeholdelsesbehandling indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.



Efter seponering af daratumumab på baggrund af vedvarende MRD-negativitet, kunne patienterne genoptage daratumumab, hvis der blev påvist MRD-recidiv på niveau 10^{-4} eller højere, eller ved bekræftet tab af komplet respons uden sygdomsprogression, som defineret af IMWG-kriterierne. Ved genoptagelse af daratumumab skulle deltagerne fortsætte kombinationsbehandling med daratumumab og lenalidomid indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. To patienter genoptog daratumumab-behandling efter seponering i løbet af forsøgsperioden.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

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

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft, som er kandidater til autolog stamcelletransplantation i alderen 18-70 år og med ECOG 0-2	Studiepopulationen svarer til patienter i dansk klinisk praksis	Populationen fra det kliniske studie PERSEUS er anvendt
Intervention	DarBorLenDex+DarLen (dosering som angivet i tabel 1)	Doseringerne svarer stort set til dansk klinisk praksis (se afsnit 2.2.2 for detaljer).	Dosering og frekvens som i studiet. Dog accepteres virksomhedens antagelse om stop af vedligeholdelsesbehandling med daratumumab efter 24 måneder (jf. afsnit 3.2
Komparator	BorLenDex+Len (dosering som angivet i tabel 1)	Konsoliderende behandling gives til under 25 % i dansk klinisk praksis, men til 74-77 % i studiet.	
Effektmål	OS, PFS, livskvalitet (EQ-5D-5L og EQ VAS), responsrate, MRD-negativitet, sikkerhed (SAE)	Effektmålene er relevante og tilstrækkelige til at vurdere effekt og sikkerhed. Dog er det pga. studiedesignet ikke muligt at adskille effekten af induktion/konsolidering fra effekten af vedligeholdelsesbehandling	OS, PFS, livskvalitet

ECOG 0-2: Eastern Cooperative Oncology Group performance-status score of 0 to 2



2.4 Population

Patienterne kunne inkluderes i studiet hvis de var mellem 18 og 70 år, havde nydiagnosticeret knoglemarvskræft, var egnet til HDT og havde ECOG-performance status score 0, 1 og 2.

Baselinekarakteristika var generelt balancerede mellem de to behandlingsarme (udvalgte karakteristika fremgår af Tabel 3). Medianalderen var 60 år (interval 31-70 år), 26 % af deltagerne var 65 år eller ældre, den gennemsnitlige kropsvægt var 76 kg, og 59 % af deltagerne var mænd. De fleste deltagere var hvide (92 %) og havde en ECOG-performance score på 0 (64 %) eller 1 (31 %). Ca. 21 % havde en højrisiko cytogenetisk risikoprofil. Fordelingen på ISS-stadie var balanceret mellem behandlingsarmene, med samlet 37 % i stadie I, 57 % i stadie II og 6 % i stadie III.

Tabel 3. Baselinekarakteristika for patienter i det kliniske studie (PERSEUS), som er anvendt i Medicinrådets vurdering af daratumumab som tillæg til BorLenDex+Len.

	DarBorLenDex+DarLen (N=355)	BorLenDex+Len (N=354)	Total (N=709)
Median alder, år (spænd)	61 (32; 70)	59 (31; 70)	60 (31; 70)
Alder ≥ 65 år, n (%)	94 (27 %)	87 (25 %)	181 (26 %)
Andel mænd, n (%)	211 (59 %)	205 (58 %)	416 (59 %)
Median kropsoverfladeareal, m² (spænd)	1,888 (1,37; 2,59)	1,857 (1,26; 2,80)	1,881 (1,26; 2,80)
Baseline ECOG^b score, n (%)	n=354	n=354	n=708
0	221 (62 %)	230 (65 %)	451 (64 %)
1	114 (32 %)	108 (31 %)	222 (31 %)
2	19 (5 %)	16 (5 %)	35 (5 %)
3	1 (0,3 %)	0	1 (0,1 %)
CRAB kriterier^a	n=302	n=287	n=589
Hypercalcæmi	27 (9 %)	31 (11 %)	58 (10 %)
Nyreinsufficiens	11 (4 %)	8 (3 %)	19 (3 %)
Anæmi	127 (42 %)	129 (45 %)	256 (44 %)
Knoglelæsioner	248 (82 %)	237 (83 %)	485 (82 %)
ISS stadie^b, n (%)	355	353	705



	DarBorLenDex+DarLen (N=355)	BorLenDex+Len (N=354)	Total (N=709)
I	186 (52 %)	178 (50 %)	364 (51 %)
II	114 (32 %)	125 (35 %)	239 (34 %)
III	55 (16 %)	50 (14 %)	105 (15 %)
Tid fra diagnose til randomisering (mdr.)			
Gennemsnit	2,19	3,00	2,59
Median (spænd)	1,18 (0,0; 46,5)	1,12 (0,1; 184,6)	(0,0; 184,6)
Cytogenetisk risiko^c, n (%)			
Standard risiko	264 (74 %)	266 (75 %)	530 (75 %)
Højrisiko ^d	76 (21 %)	78 (22 %)	154 (22 %)
del(17p)	36 (10 %)	34 (10 %)	70 (10 %)
t(4;14)	33 (9 %)	38 (11 %)	71 (10 %)
t(14;16)	11 (3 %)	14 (4 %)	25 (4 %)
Ukendt	15 (4 %)	10 (3 %)	25 (4 %)

CRAB, Hypercalcaemia, renal insufficiency, anaemia and bone lesions; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ISS, International Staging System; SD: standardafvigelse;

^a Includes subjects without measurable disease in serum and urine.

^b ISS staging is derived based on the combination of serum β 2-microglobulin and albumin.

^c Determination is based on three factors: International Staging System (ISS); presence of chromosomal abnormalities of t(4; 14), t(14; 16), or del17p by FISH/Karyotype testing and serum lactate dehydrogenase (LDH) at baseline.

^d Subject may have more than one high-risk abnormality [del17p, t(4;14) or t(14;16)]

Virksomheden oplyser, at der er begrænset information vedr. patienter i dansk praksis, som ville være kandidater til DarBorLenDex, men antager, at studiepopulationen ligner patienter i dansk klinisk praksis ift. alder, kønsfordeling og vægt.

I Danmark er medianalderen ved diagnose 72 år for patienter med knoglemarvskræft [2], men yngre for den relevante population, da HDT er en behandlingsmulighed for patienter under 70 år uden betydende komorbiditet.

De sundhedsøkonomiske analyser er baseret på studiepopulationen.

Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet vurderer, at studiepopulationen i tilstrækkelig grad afspejler patienter i dansk klinisk praksis og at data herfra kan anvendes i vurderingen.



Dog vil patienter med mere aggressiv sygdom, som har akut behov for behandling og vil få det i dansk klinisk praksis, ikke kunne indgå i studiet, da der vil være en periode med undersøgelser inden studiebehandlingen igangsættes. Det kan betyde, at effekten i det kliniske studie potentielt er overestimeret for begge behandlingsarme sammenlignet med den effekt der kan forventes i klinisk praksis, da patienter med aggressiv sygdom kan have dårligere prognose. Andelen med akut behandlingsbehov er dog relativt begrænset. En sådan selektion gælder i både interventions- og komparatorarmen og vil dermed ikke have en væsentlig påvirkning på sammenligningen mellem behandlingerne.

2.4.1 Intervention

Behandling, dosering og frekvens i studiet er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis, fraset forholdene listet i Tabel 4.

Tabel 4. Dosering og frekvens – forskelle mellem PERSEUS og dansk klinisk praksis

	Dansk klinisk praksis	PERSEUS
Dosering og frekvens, BorLenDex	cyklusser a 21 dage Len: dag 1-14 Bor: dag 1, 4, 8 og 11 Dex: dag 1, 4, 8 og 11	cyklusser a 28 dage Len: dag 1-21 Bor: dag 1, 4, 8, 11 Dex: dag 1-4 og 9-12
Andel, som får konsoliderende behandling	højst 25 %	næsten alle i studiet, både i interventions- og komparatorarmen

Forskellene har ikke betydning for sammenligningen mellem intervention og komparator. I forhold til dansk klinisk praksis, gives samlet set mere behandling i studiet (i studiet får flere konsoliderende behandling og der gives mere lenalidomid i løbet af induktion og konsolidering). Dermed kan såvel effektstørrelsen og forekomsten af bivirkninger potentielt være højere i studiet sammenlignet med dansk klinisk praksis.

Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på behandling og dosering i studiet.

Medicinerådets vurdering af intervention

Interventionen afspejler overordnet set forventet dansk klinisk praksis.

2.4.2 Komparator

Samme forhold som for interventionen ift. BorLenDex.

Medicinerådets vurdering af komparator

Komparator afspejler overordnet set dansk klinisk praksis.



2.4.3 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for effektmålene angivet i Tabel 5.

Tabel 5. Effektmål, som virksomheden har indsendt data for

Effektmål	Tidspunkt*	Definition	Hvordan blev effektmålet undersøgt (dataindsamlingsmetode)
Progression-free survival (PFS) PERSEUS	Median follow-up of 47.51 months**	PFS is defined as the time from the date of randomization to the date of disease progression or death (whichever occurred first).	Assessed by IMWG criteria ³⁷ or death due to any cause, whichever occurs first. KM estimates were used for analysis.
Overall survival (OS) PERSEUS	Median follow-up of 47.51 months**	OS is measured from the date of randomization to the date the subject's death due to any cause.	KM estimates were used for analysis.
CR or better rate PERSEUS	Median follow-up of 47.51 months.	CR or better rate is defined as the percentage of ITT subjects who achieved CR or sCR status anytime during the study per the IMWG criteria. ³⁷ In addition, the specific response must be achieved prior to start of subsequent therapies.	Assessed by IMWG criteria. ³⁷
MRD-negativity rate*** PERSEUS	Median follow-up of 47.51 months.	MRD-negativity rate was defined as the percentage of participants in the ITT population who achieved both MRD-negativity by NGS (at or below a sensitivity threshold of 10 ⁻⁵) in bone marrow aspirate and a CR or better response at any time after the date of randomization (and prior to disease progression, receipt of subsequent therapy, or both).	MRD negativity rate was evaluated by NGS (at or below a sensitivity threshold of 10 ⁻⁵) in bone marrow aspirate and assessed by IMWG criteria. ³⁷

CR, complete response; IMWG, International Myeloma Working Group; ITT, intention-to-treat; KM, Kaplan-Meier; MRD, minimal residual disease; NGS, next-generation sequencing; sCR, stringent complete response.

* Time point for data collection used in analysis (follow up time for time to event measures).

** The median was not reached in either treatment arm

*** MRD-negativity rate was omitted from the health economic model but presented to provide additional support for the PFS and OS results.



Medicinrådets vurdering af effektmål

Effektmålene er relevante og tilstrækkelige til at vurdere effekt og sikkerhed ved behandlingen.

Det er ikke muligt i vurderingen at adskille effekten af induktion/konsolidering fra effekten af vedligeholdelsesbehandling for effektmålene OS og PFS.

Medicinrådet har valgt at inkludere data for effektmålene responsrate samt MRD-negativitet ved tidspunktet umiddelbart efter konsolidering for at få en indikation af effekten inden vedligeholdelsesbehandlingen igangsættes. Responsrate samt MRD-negativitet anses som en markør for PFS. MRD-negativitet anses for en mere valid markør, idet det er et mere sikkert tegn på dybt respons. MRD-negativitet undersøges ikke som standard i dansk klinisk praksis.

Desuden har Medicinrådet medtaget en beskrivelse af stamcellemobilisering ved HDT for de to behandlinger.

2.5 Sammenligning af effekt

2.5.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har indsendt en direkte sammenligning baseret på et klinisk studie, hvor intervention og komparator undersøges.

Præspecificerede subgruppeanalyser er publiceret.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet finder ansøgers sammenligning tilstrækkelig. Studiedesignet indebærer dog begrænsninger idet vurderingen af effekt (målt på PFS og OS) af induktion + konsolidering vs. vedligeholdelsesbehandling ikke kan adskilles.

Medicinrådet inddrager relevante subgruppeanalyser (alder, sygdomsstadie, cytogenetisk risiko).

2.5.2 Oversigt over effektestimater

Stamcellemobilisering ved HDT

Stamcellemobilisering blev forsøgt op til tre gange ved brug af tre forskellige midler (cyclophosphamid, G-CSF og/eller plerixafor). Der var flere patienter, hvor stamcellemobilisering ikke lykkedes med DarBorLenDex sammenlignet med BorLenDex (9 vs. 3 patienter). Efter mislykket stamcellemobilisering gik 8 patienter (7 i DarBorLenDex-armen og 1 i BorLenDex-armen) direkte videre til vedligeholdelsesbehandling. De resterende 4 patienter afbrød behandlingen (2 af disse patienter modtog efterfølgende behandlinger efter ophør af første behandlingslinje). Alle 12 patienter er inkluderet i ITT-populationen.



Data indikerer, at tillæg af daratumumab kan reducere sandsynligheden for succesfuld stamcellehøst. Der blev også anvendt mere plerixafor og indsamlet færre CD34+ samceller i DarBorLenDex-armen. Alligevel var andelen med hæmatopoietisk reetablering ensartet i de to arme (99,7 % vs. 99,3 %), ligesom andelen, der gik videre til transplantation (89,7 vs. 87 %) og andelen med succesfuld engraftment var højere i DarBorLenDex-armen (88,5 % vs. 84,7 %), baseret på ITT-populationen.

Tabel 6. Effektestimater (baseret på Kaplan-Meier estimater, som tager højde for censorering) for sammenligning mellem DarBorLenDex og BorLenDex

Effektmål	DarBorLenDex (N = 355)	BorLenDex (N = 354)	Resultat
OS-rate v. median opfølgningstid på 48 mdr.*	89,4 % 95 % CI 85,4; 92,4	87,5 % 95 % CI 83,5; 90,6	1,9 %-point HR: 0,73 95 % CI 0,47; 1,14
PFS-rate v. median opfølgningstid på 48 mdr.**	84,3 % 95 % CI: 79,5; 88,1	67,7 % 95 % CI: 62,2; 72,6	16,6 %-point HR: 0,42 95% CI 0,30; 0,59
Andel med komplet respons eller bedre (post-konsolidering)	158/355 (44,5 %) 95 % CI 39,3; 49,8	123/354 (34,7 %) 95 % CI 29,8; 40,0	9,8 %-point OR: 1,51 95 % CI 1,12; 2,05
Andel med MRD-negativitet (post-konsolidering)	57,5 %	32,5 %	25 %-point OR: 2,79 95 % CI 2,06; 3,78
Andel med komplet respons eller bedre (v. median opfølgningstid på 48 mdr.)	312/355 (87,9 %) 95 % CI: 84,0; 91,1	248/354 (70,1 %) 95 % CI: 65,0; 74,8	17,8 %-point OR: 3,13 95% CI 2,11; 4,65
Andel med MRD-negativitet (v. median opfølgningstid på 48 mdr.)	267/355 (75,2 %) 95 % CI: 70,4; 79,6	168/354 (47,5 %) 95 % CI: 42,2; 52,8	27,7 %-point OR: 3,40 95 % CI 2,47; 4,69

*der var 34 dødsfald i DarBorLenDex-armen og 44 i BorLenDex-armen. Medianen blev dermed ikke nået.

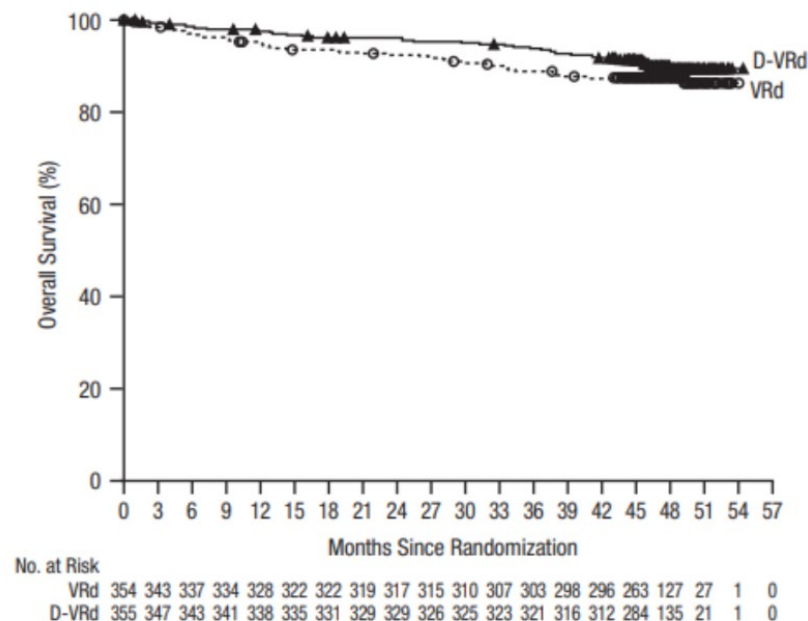
**der var 50 hændelser (progression eller dødsfald) i DarBorLenDex-armen og 103 i BorLenDex-armen. Medianen blev dermed ikke nået.



2.5.3 Samlet overlevelse (OS)

Der var ikke nogen betydende forskel i andelen, som fortsat var i live efter 48 måneder, henholdsvis 89 % i DarBorLenDex-armen, og 88 % i BorLenDex-armen.

Der er ikke publiceret resultater for subgrupper, da der endnu er for få hændelser.



Medicinerådets vurdering af OS

Medicinerådet vurderer, at der ved en opfølgningstid på 48 måneder ikke ses en bedre effekt på overlevelse ved at tillægge daratumumab til standardbehandlingen (HR 0,73 [95% CI 0,47; 1,14]). Der er observeret relativt få dødsfald og derfor er data umodne, hvilket giver et usikkert sammenligningsgrundlag.

Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

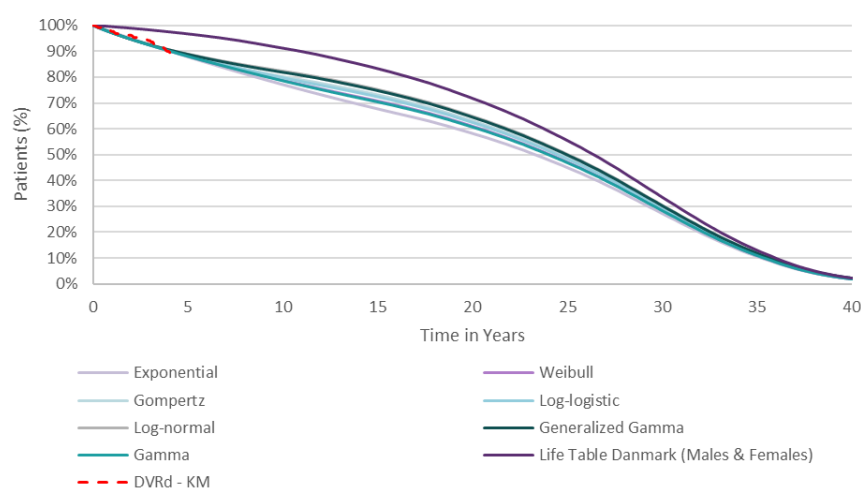
Ansøger fremskriver OS for DarBorLenDex+DarLen og BorLenDex+Len på baggrund af data fra PERSEUS-studiet med data cutoff d. 1. august 2023. Ved pågældende cutoff var 9,6 % af hændelserne observeret for DarBorLenDex+DarLen (34 ud af 355) og 12,4 % for BorLenDex+Len (44 ud af 354), hvilket indikerer at OS-data er umodne.

Ved fremskrivning af OS-data sammenlignes syv forskellige parametriske modeller for at finde den fordeling, der giver anledning til det bedste statistiske, visuelle og klinisk plausible fit. Som udgangspunkt betragter ansøger ekstrapoleringer af DarBorLenDex+DarLen og BorLenDex+Len, hvor de både antager, at fordelingerne er afhængigt og uafhængigt modelleret mellem behandlingsarmene (se Bilag 8.1). Ansøger bemærker dog, at ekstrapoleringerne ved antagelse om uafhængige fordelinger mellem behandlingsarmene giver klinisk implausible forløb, idet der er kurver for de to behandlingsarme, som krydser hinanden, og en tendens til, at den langsigtede overlevelse for komparatorarmen BorLenDex+Len er højere end for interventionen DarBorLenDex+DarLen. På baggrund af det og en formel undersøgelse, som viser, at der

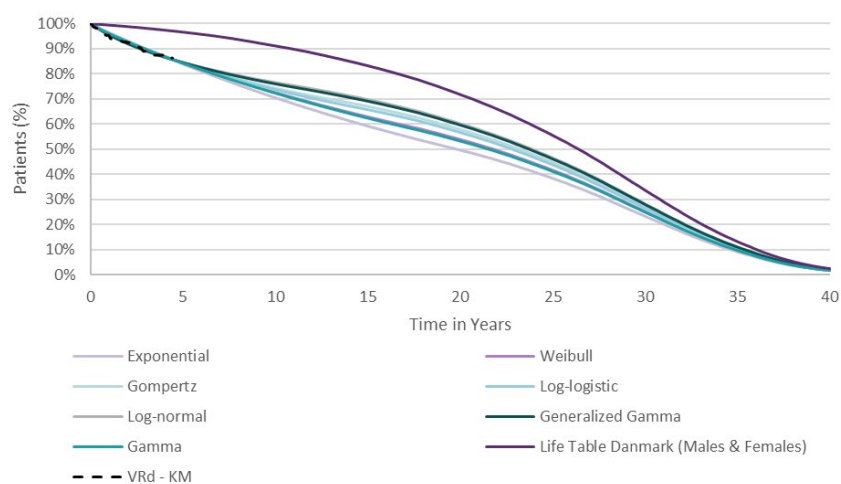


ikke kan antages proportionale hazards, vælger ansøger at fremskrive DarBorLenDex+DarLen og BorLenDex+Len ved hjælp af én fælles parametriske model.

Ansøger ekstrapolerer OS-data for DarBorLenDex+DarLen og BorLenDex+Len med en eksponentiel fordeling. I Figur 3 og Figur 4 præsenteres ekstrapoleringerne med de syv parametriske modeller og KM-data for hhv. DarBorLenDex+DarLen og BorLenDex+Len. Visuelt er der stor overensstemmelse mellem de forskellige parametriske modeller og KM-data i starten af perioden. Baseret på det statistiske fit mellem kurverne og KM-data foretrækkes eksponentialfordelingen jf. informationskriterierne AIC og BIC. Den udglattede hazardfunktion over en eksponentiel fordeling afspejler dog ikke, at der er en højere risiko for at dø tidligt efter diagnose ej heller, at risikoen på mellemlangt sigt falder igen.



Figur 3. Parametriske ekstrapolering af OS for DarBorLenDex+DarLen ved antagelse om afhængige fordelinger



Figur 4. Parametriske ekstrapolering af OS for BorLenDex+Len ved antagelse om afhængige fordelinger



I Tabel 7 præsenteres gennemsnitlig og median samlet overlevelse baseret på ansøgers valg af eksponentiel fordeling til ekstrapolering af intervention og komparator. Ifølge ansøgers model er median OS for interventionsarmen 23 år, hvorimod det for komparatorarmen er 19 år. På grund af umodne OS-data er median OS ikke nået i de to behandlingsarme i studiet.

Tabel 7. Ansøgers antagelser vedr. median og gennemsnitlig OS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median OS fra studiet	Median OS i modellen	Gennemsnitlig OS i modellen
DarBorLenDex+DarLen	N/A	23,08 år	21,13 år
BorLenDex+Len	N/A	19,14 år	19,14 år

Ansøger validerer ekstrapoleringen af komparatorarmen med andre studier, hvor patienter med knoglemarvskræft, der er HDT-kandidater, har fået BorLenDex. I DETERMINATION studiet af Richardson et al. (2022) er 5 og 7 års OS hhv. 81 % og 70 %, hvilket svarer til henholdsvis 3 %-point og 8 %-point lavere overlevelsrate sammenlignet med ansøgers valg af ekstrapoleringsmodel.

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for OS

Medicinrådet er enig med ansøger i, at OS-data er umodne med meget få hændelser i begge behandlingsarme (34 hændelser (9,6 %) i DarBorLenDex+DarLen og 44 hændelser (12,4 %) i BorLenDex+Len). De præsenterede ekstrapoleringer og KM-data er svære at adskille rent visuelt og valget af fordelinger informeres alene af det statistiske fit og klinisk plausibilitet.

Medicinrådet vurderer på baggrund af plottet af de to behandlingsarmes log-kumulative hazards og Schoenfeld-residualplottet, at antagelsen om proportional hazards ikke er opfyldt. I plottet af log-kumulative hazards konvergerer de to kurver mod hinanden over tid, hvilket indikerer, at ratioen mellem hazards i de to behandlingsarme ikke er konstant. Ligeledes ses en stigende tendens i Schoenfeld-residualplottet, hvilket også indikerer et brud på antagelsen om proportionale hazards, dvs. at det er uvist, om der er en forbedring af overlevelsen. Medicinrådet vurderer derfor, at der kræves en mere fleksibel modellering.

De syv ekstrapolerede fordelinger for både interventions- og komparatorarmen ved uafhængig modellering giver alle meget optimistiske forløb sammenlignet med dansk klinisk praksis. For interventionsarmen er det kun Gompertz fordelingen, der vurderes ikke at være for optimistisk, med en median OS på ca. 12 år. De øvrige kurver giver en median OS på omtrent 17-27 år. For komparatorarmen vurderes alle de ekstrapolerede fordelinger at være for optimistiske med median OS mellem ca. 20-27 år.



Danske data for komparatorarmen

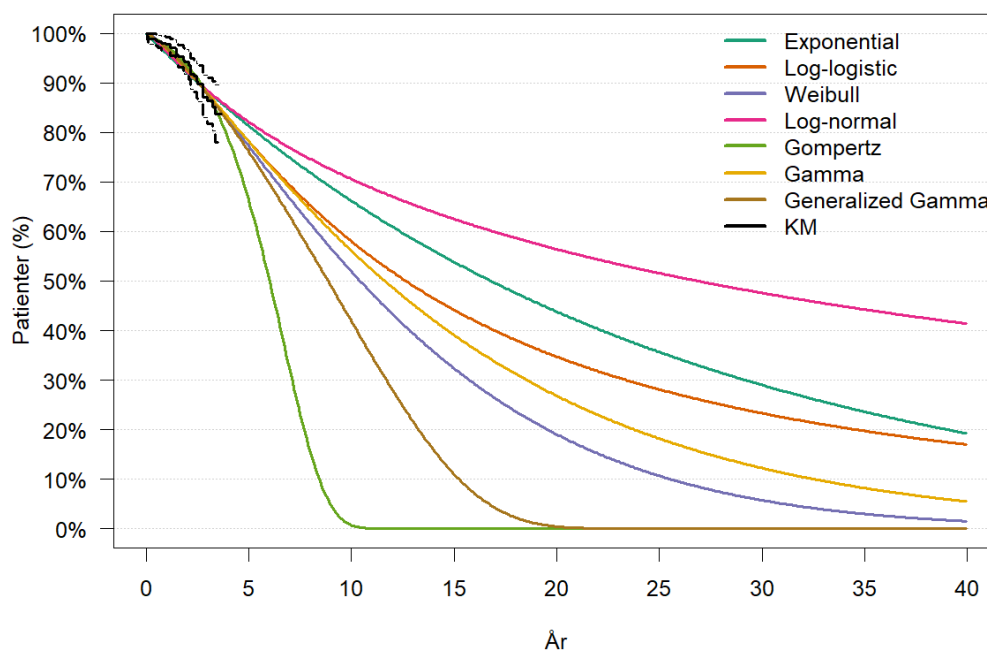
3-års overlevelsen i PERSEUS-studiet for komparatorarmen er 89 % (90 % beregnet igennem modellen). 5-års overlevelsen for komparator i ansøgers model er 84 %.

I Dansk Myelomatose Databases Årsrapport 2023 [1] rapporteres danske kliniske data, herunder for patienter på 70 år eller yngre. I denne aldergruppe antages de fleste at få HDT. I perioden 2018-2023, hvor BorLenDex var den primære behandling til induktion og konsolidering, var 3-års overlevelsen 81,3 % og 5-års overlevelsen 72,1 %.

I studiet af Harsløf et al. (2024) rapporteres danske kliniske data for nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, der får HDT-behandling i perioden mellem juni 2019 og marts 2022. Medianopfølgningstiden efter HDT-behandling i studiet er 31 måneder og patienterne modtager en behandlingskombination tilsvarende komparator i ansøgers analyse (BorLenDex+Len). 3-års overlevelsen er 86 %.

Medicinerådets valg af ekstrapolering

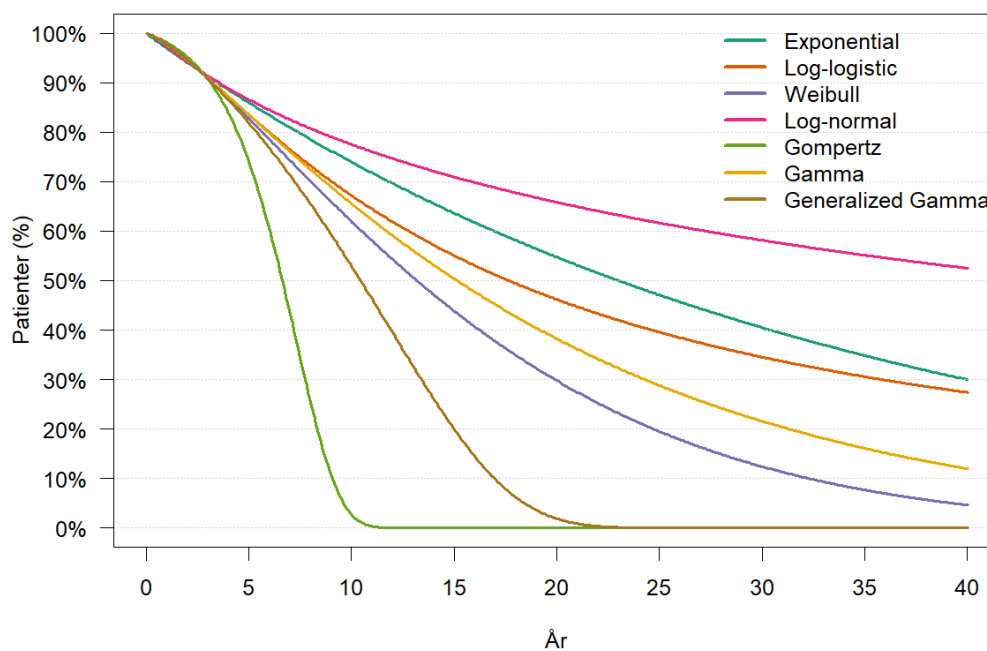
Medicinerådet vælger at tage udgangspunkt i OS-data fra en dansk klinisk database og udføre sine egne ekstrapoleringer af BorLenDex+Len baseret på digitaliseret KM-data fra Harsløf et al. (2024). Ved ekstrapolering af det digitaliserede KM-data tages der udgangspunkt i de samme syv fordelinger, som ansøger præsenterer i sin ansøgning, se Figur 5.



Figur 5. Parametrisk ekstrapolering af OS for BorLenDex+Len baseret på digitaliseret KM-data fra Harsløf et al. (2024)

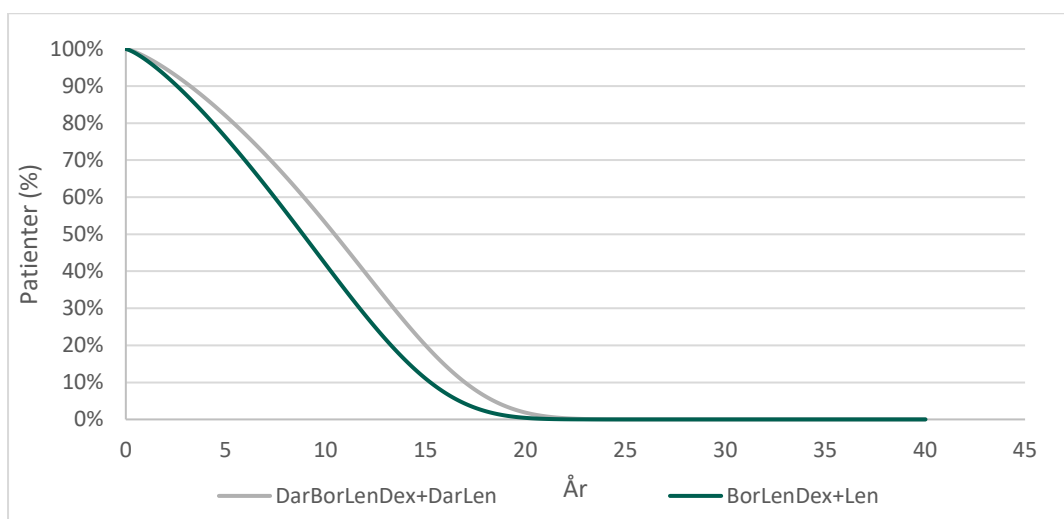


Til ekstrapolering af interventionsarmen anvendes hazard ratioen fra PERSEUS-studiet (HR: 0,73. 95 % CI [0,47; 1,14]) samt ekstrapoleringsmodellen for BorLenDex+Len. HR anvendes selv om der ikke kan antages proportionale hazards. Dette vurderes at være den eneste mulighed for at bringe komparator og intervention ned på niveau, der bedre afspejler en dansk kontekst. I Figur 6 præsenteres de syv ekstrapolerede kurver for interventionen.



Figur 6. Parametrisk ekstrapolering af OS for DarBorLenDex+Len baseret på digitaliseret KM-data fra Harsløf et al. (2024)

Medicinerådet ekstrapolerer OS for komparator og intervention baseret på den generaliserede gamma-fordeling. Valget baseres på en samlet vurdering af visuelt og statistisk fit samt klinisk plausibilitet af kurvens forløb for komparator, se Bilag 8.5.1. for informationskriterierne AIC/BIC. I Figur 7 præsenteres de valgte ekstrapoleringer.



Figur 7. Parametrisk ekstrapolering af OS for DarBorLenDex+Len og BorLenDex+Len baseret på digitaliseret KM-data fra Harsløf et al. (2024)

Medicinerådet udfører en følsomhedsanalyse af valget af fordeling for OS, hvor weibull-fordelingen vælges som alternativ til den generaliserede gamma-fordeling. Følsomhedsanalysen skal afspejle den potentielt længere overlevelse som resultat af, at cilta-cel anbefales som behandling i 2. linje.

Validering af Medicinerådets ekstrapolering

For at validere ekstrapoleringen af komparator sammenlignes med de rapporterede overleveledata fra Årsrapport 2023 og den observerede overlevelse rapporteret i studiet af Richardson et al. (2022). I Tabel 8, vises den 3-, 5- og 7-årige overlevelse i %, samt hvor mange år efter randomisering den mediane overlevelse nås.

Medicinerådets ekstrapolering ved 5 år er ca. 3,9 %-point højere end rapporteret i Årsrapport 2023, hvorimod ansøgers ekstrapolering er 12 %-point højere. Ved 7 år falder Medicinerådets samlet overlevelse til 63 %, hvilket er 7 %-point under den observerede overlevelseshastighed i Richardson et al. (2022) og 15 %-point lavere end ansøgers valg af ekstrapolering.

Tabel 8. Sammenligning af samlet overlevelse for komparator ved forskellige nedslagspunkter

Samlet overlevelse for komparator	3 år	5 år	7 år	Median OS:
Medicinerådets ekstrapolering baseret på dansk klinisk database	88 %	76 %	63 %	9 år
Observeret i PERSEUS-studiet	89 %	-	-	-



Samlet overlevelse for komparator	3 år	5 år	7 år	Median OS:
Ansøgers valg af ekstrapolering	90 %	84 %	78 %	23 år
Observeret i Richardsen et al. (2022)	-	81 %	70 %	-
Observeret i Årsrapport 2023 (patienter ≤ 70 år)	81,3 %	72,1 %	-	-
Harsløf et al. (2024) (patienter, som har fået HDT)	86 %			

Note: Kursiv indikerer ekstrapolerede værdier.

2.5.4 Progressionsfri overlevelse (PFS)

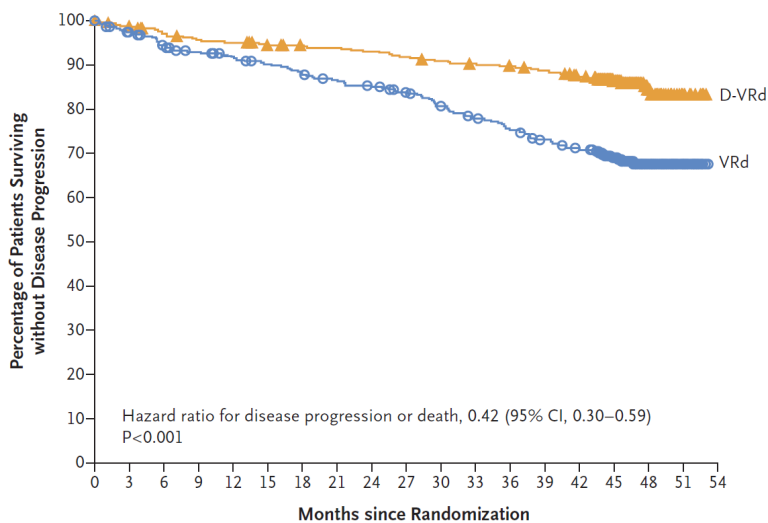
Der var flere, som fortsat var i live og uden sygdomsprogression efter 48 måneder i DarBorLenDex-armen (84 %) sammenlignet med BorLenDex-armen (68 %). HR 0,42 [95% CI 0,30; 0,59].

Ca. en fjerde af patienterne var 65 år eller ældre. Blandt disse patienter var der 20 ud af 94 (21 %) i DarBorLenDex-armen, og 19 ud af 87 (22 %) i BorLenDex-armen, som var progredierede eller døde på opfølgningstidspunktet.

Subgruppeanalysen viser, at der ikke er statistisk signifikant forskel på behandlingsarmene for gruppen på 65 år eller ældre (HR 0,97 [95 % CI 0,52; 1,81]).



Kaplan–Meier Estimates



No. at Risk

D-VRd	355	345	335	329	327	322	318	316	313	309	305	302	299	295	286	226	90	11	0
VRd	354	335	321	311	304	297	291	283	278	270	258	247	238	228	219	175	67	13	0

Subgroup	Disease Progression or Death		Median Progression-free Survival		Hazard Ratio for Disease Progression or Death (95% CI)	
	D-VRd	VRd	D-VRd	VRd		
	no. of events/total no. of patients		mo			
Sex						
Male	36/211	61/205	NE	NE		0.51 (0.34–0.77)
Female	14/144	42/149	NE	NE		0.29 (0.16–0.53)
Age						
<65 yr	30/261	84/267	NE	NE		0.30 (0.20–0.46)
≥65 yr	20/94	19/87	NE	NE		0.97 (0.52–1.81)
Race						
White	47/330	95/323	NE	NE		0.42 (0.30–0.60)
Other	3/25	8/31	NE	NE		0.40 (0.11–1.50)
ISS disease stage						
I	18/186	35/178	NE	NE		0.46 (0.26–0.81)
II	19/114	43/125	NE	NE		0.37 (0.22–0.64)
III	13/55	25/50	NE	41.9		0.42 (0.22–0.83)
Type of multiple myeloma						
IgG	28/204	58/185	NE	NE		0.36 (0.23–0.57)
Non-IgG	13/78	31/96	NE	NE		0.46 (0.24–0.88)
Cytogenetic risk						
Standard	25/264	62/266	NE	NE		0.35 (0.22–0.56)
High	24/76	38/78	NE	44.1		0.59 (0.36–0.99)
Indeterminate	1/15	3/10	NE	NE		0.16 (0.02–1.56)
ECOG performance-status score						
0	28/221	60/230	NE	NE		0.42 (0.27–0.66)
≥1	22/134	43/124	NE	NE		0.41 (0.25–0.69)

Medicinrådets vurdering af PFS

Medicinrådet vurderer, at der ved en median opfølgningstid på 48 måneder ses en bedre effekt på progressionsfri overlevelse ved at tillægge daratumumab til standardbehandlingen. Der er dog på det tidspunkt relativt få hændelser (progression eller dødsfald), hvilket giver et usikkert sammenligningsgrundlag.



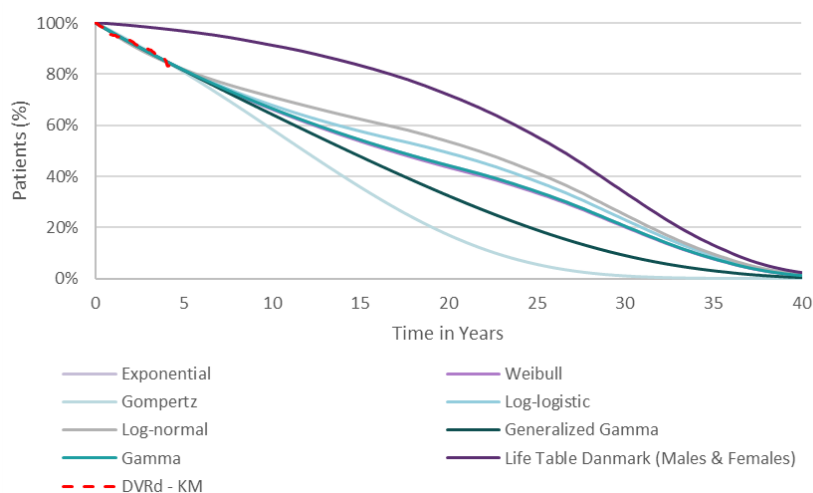
Der er ikke statistisk signifikant forskel på PFS for subgruppen af patienter på 65 år eller ældre. Den manglende effektforskel kan skyldes, at der var flere med højrisiko cytogenetik i DarBorLenDex-armen (26 %) vs. BorLenDex-armen (20 %). Subgruppeanalysen har relativt få events og umodne data, og tillægges derfor ikke særlig vægt i vurderingen. Baseret på danske kliniske data (fra perioden 2015-2022) er gennemsnitsalderen for danske patienter, som får HDT 61 år [IQR 55,3; 66,3].

Ekstrapolering af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

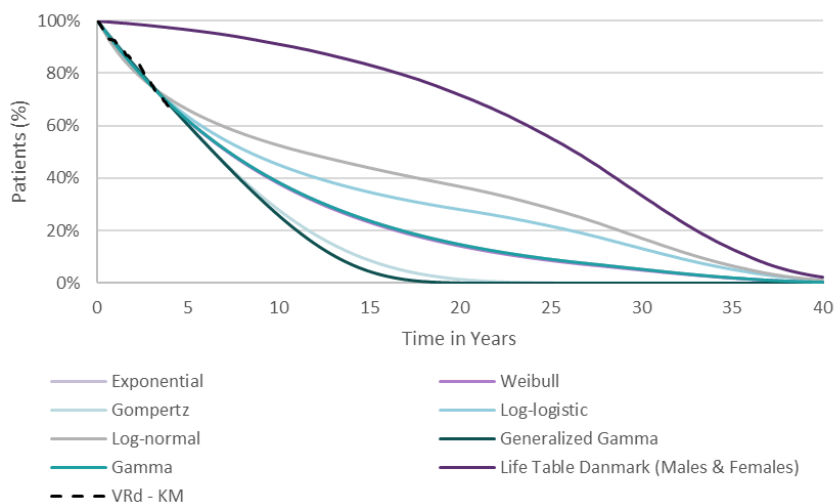
Ansøger fremskriver PFS for DarBorLenDex+DarLen og BorLenDex+Len på baggrund af data fra PERSEUS-studiet med data cutoff d. 1. august 2023, hvor 14,1 % af hændelserne er observeret for DarBorLenDex+DarLen (50 ud af 355) og 29,1 % er observeret for BorLenDex+Len (103 ud af 354).

Ved fremskrivning af PFS-data sammenlignes syv forskellige parametriske modeller. Ansøger argumenterer for, at de ekstrapolerede kurver ved uafhængighed mellem de to behandlingsarme giver anledning til klinisk implausibilitet idet kurverne for de to behandlingsarme krydser hinanden, og at de langsigtede trends er uforenelige med studiedata. Af den grund modelleres DarBorLenDex+DarLen og BorLenDex+Len på baggrund af én fælles parametriske model i ansøgers hovedanalyse. Se Bilag 8.2 for plot af log-kumulative hazard og Schoenfeld-residualplot.

Ansøger vælger at ekstrapolere de to behandlingsarme med en eksponentiel fordeling. Med udgangspunkt i den grafiske fremstilling af de ekstrapolerede kurver og KM-data i Figur 8 og Figur 9 for hhv. intervention og komparator, er der stort set ikke forskel mellem kurverne i figurens start. Valget af eksponentielfordelingen baseres derfor på bedste statistiske fit (jf. AIC/BIC) .



Figur 8. Parametriske ekstrapolering af PFS for DarBorLenDex+DarLen ved antagelse om afhængige fordelinger



Figur 9. Parametrisk ekstrapolering af PFS for BorLenDex+Len ved antagelse om afhængige fordelinger

I Tabel 9 præsenteres gennemsnitlig og median progressionsfri overlevelse baseret på ansøgers valg af en eksponentiel fordeling til ekstrapolering af intervention og komparator. På grund af dataumodenhed er median PFS ikke nået i de to behandlingsarme.

Tabel 9. Ansøgers antagelser vedr. median og gennemsnitlig PFS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median PFS fra studiet	Median PFS i modellen	Gennemsnitlig PFS i modellen
DarBorLenDex+DarLen	ikke nået	17,06 år	17,94 år
BorLenDex+Len	ikke nået	7,24 år	10,13 år

Ansøger sammenligner den modellerede PFS for komparator med PFS for samme behandlingskombination i DETERMINATION-studiet af Richardson et al. (2022). PFS ved hhv. 5 og 7 år er omkring 55 % og 45 % i DETERMINATION, hvorimod raterne ved samme tidsnedslag i ansøgers model er 62 % og 51 %. Det giver anledning til forskelle på 7 og 6 %-point ved hhv. 5 og 7 år.

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

Medicinerådet er enige med ansøger i, at antagelsen om proportionale hazards er opfyldt for progressionsfri overlevelse og accepterer derfor at modellere de to behandlingsarme i en samlet model.

Ligesom ved samlet overlevelse, vurderer Medicinerådet dog at ansøgers ekstrapoleringer af progressionsfri overlevelse er for optimistiske til at kunne afspejle en dansk kontekst.



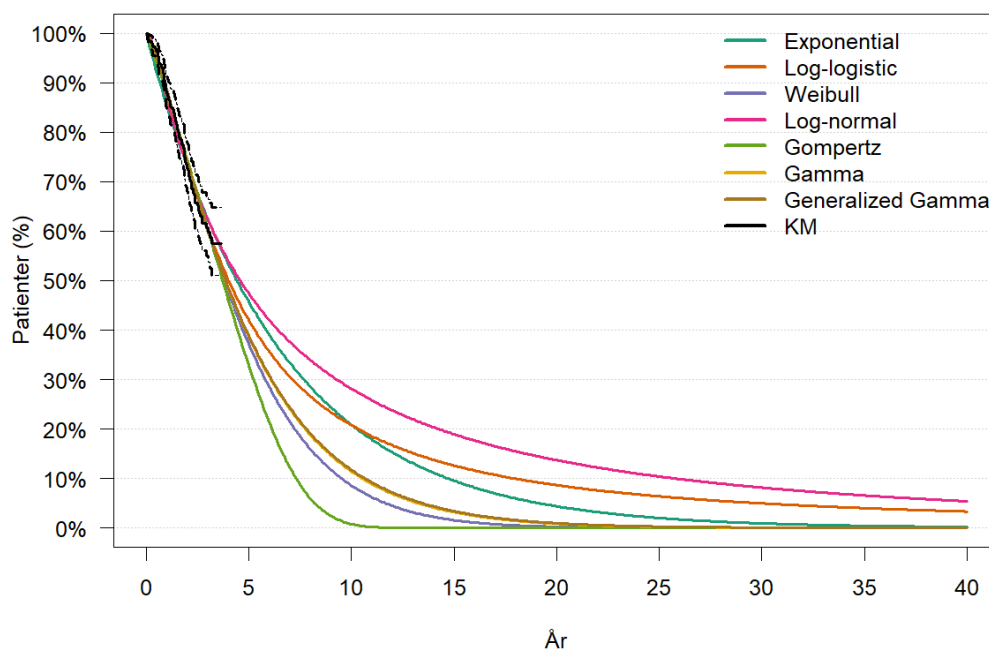
Danske data for komparatorarmen

I Harsløf et al. (2024) er den 3-årige progressionsfri overlevelse for BorLenDex+Len 61 %. Til sammenligning er den 3-årige progressionsfri overlevelse i ansøgers model og PERSEUS-studiet hhv. 75 % og 76 %, hvilket giver anledning til forskelle på 14-15 %-point.

Medicinrådets valg af ekstrapolering

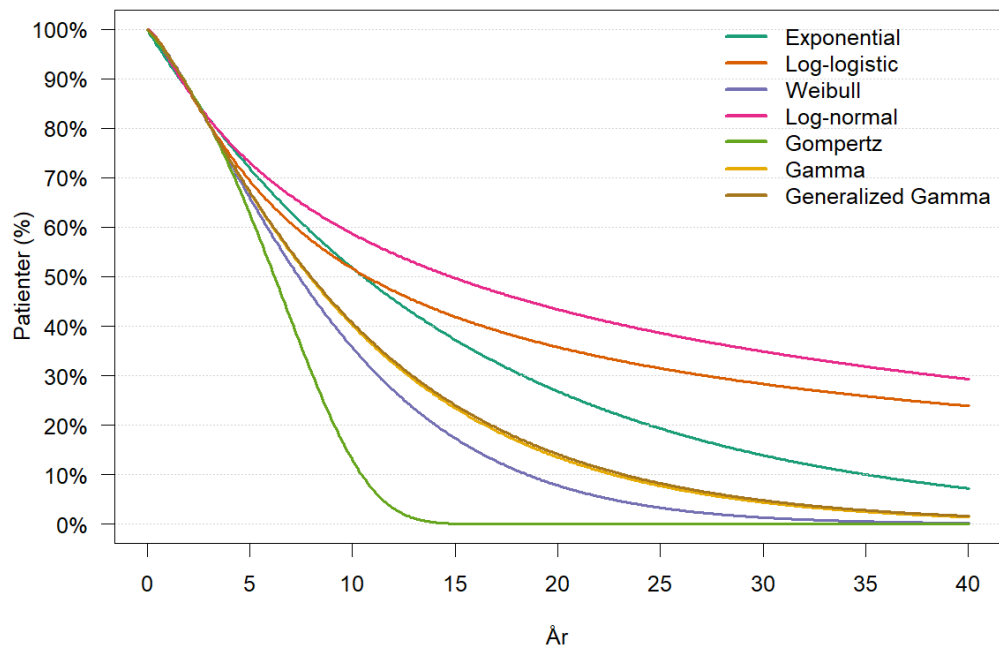
Ligesom ved samlet overlevelse vælger Medicinrådet at tage udgangspunkt i PFS-data fra en dansk klinisk database og udføre sine egne ekstrapoleringer af BorLenDex+Len baseret på digitaliseret KM-data fra Harsløf et al. (2024).

Medicinrådet ekstrapolerer det digitaliserede KM-data for komparator med de samme 7 fordelinger, som ansøger benytter, se Figur 10.



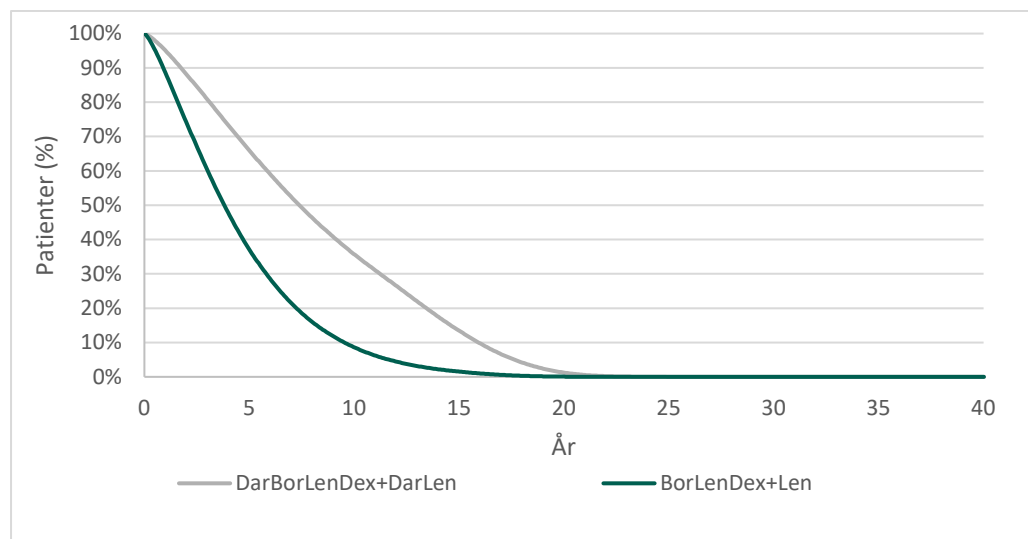
Figur 10. Parametrisk ekstrapolering af PFS for BorLenDex+Len

Interventionsarmen udledes ligesom ved OS på baggrund af det ekstrapolerede data for komparator samt hazard ratioen mellem de to behandlingsarme i PERSEUS-studiet (HR: 0,42. 95% CI [0,30; 0,59]), se Figur 11.



Figur 11. Parametrisk ekstrapolering af PFS for DarBorLenDex+DarLen

Medicinerådet vælger at ekstrapolere PFS for komparator og intervention baseret på weibull-fordelingen. Valget baseres på en samlet vurdering af visuelt og statistisk fit samt klinisk plausibilitet af kurvens forløb for komparator, se Bilag 8.6.1 for informationskriterierne AIC/BIC. I Figur 12, præsenteres de valgte ekstrapoleringer.



Figur 12. Parametrisk ekstrapolering af PFS for BorLenDex+Len og DarBorLenDex+DarLen



I Tabel 10 rapporteres både ekstrapoleret og observeret progressionsfri overlevelse for komparatorarmen ved forskellige nedslagspunkter. Medicinrådets ekstrapolering er sammenfaldende med observeret PFS fra Harsløf et al. (2024) ved 3 år, ligger lidt lavere end observeret PFS fra Richardson et al. (2019) i år 5, og en del lavere end det ekstrapolerede PFS fra ansøgers model.

Tabel 10. Sammenligning af progressionsfri overlevelse ved forskellige nedslagspunkter

Progressionsfri overlevelse for komparator	3 år	5 år	7 år	Median progressionsfri overlevelse nås ved:
Medicinrådets ekstrapolering baseret på RWE	61 %	40 %	25 %	4 år
Observeret i PERSEUS-studiet	76 %	-	-	-
Ansøgers valg af ekstrapolering	75 %	62 %	51 %	7,2 år
Observeret i Richardson et al. (2022)	-	55 %	45 %	-
Harsløf et al. (2024)	61 %	-	-	-

2.5.5 Tid til behandlingsstop (TTD)

Ansøger bruger data for tid til behandlingsstop (TTD) fra PERSEUS-studiet til at estimere andelen af patienter, der enten modtager eller ikke modtager den tildelte behandling inden for hver behandlingsarm og afhængigt af behandlingsfase.

Behandlingsvarigheden i induktions- og konsolideringsfaserne

Tid til behandlingsstop i induktions- og konsolideringsfaserne baseres på data fra PERSEUS-studiet. Med udgangspunkt i det faktum, at TTD-kurven altid ligger under PFS-kurven, argumenterer ansøger for, at patienterne ophører med at tage behandlingen i de pågældende faser, når de progredierer. Behandlingsvarigheden i de to faser er desuden fastsat i studieprotokollen til maksimalt at være 16 uger i induktionsfasen og 8 uger i konsolideringsfasen. I Tabel 11 præsenteres de observerede tider i induktions- og konsolideringsfaserne i de to behandlingsarme.



Tabel 11. Observeret tid til behandlingsstop (TTD) fra PERSEUS i induktions- og konsolideringsfaserne

Antal 4-ugers cykler	Induktion		Konsolidering	
	DarBorLenDex +DarLen	BorLenDex+Len	DarBorLenDex +DarLen	BorLenDex+Len
Mindst 1 cyklus	100,0%	100,0%	83,3%	86,9%
Mindst 2 cykler	98,5%	98,9%	81,2%	86,6%
Mindst 3 cykler	97,8%	97,9%	-	-
4 cykler	95,2%	96,9%	-	-

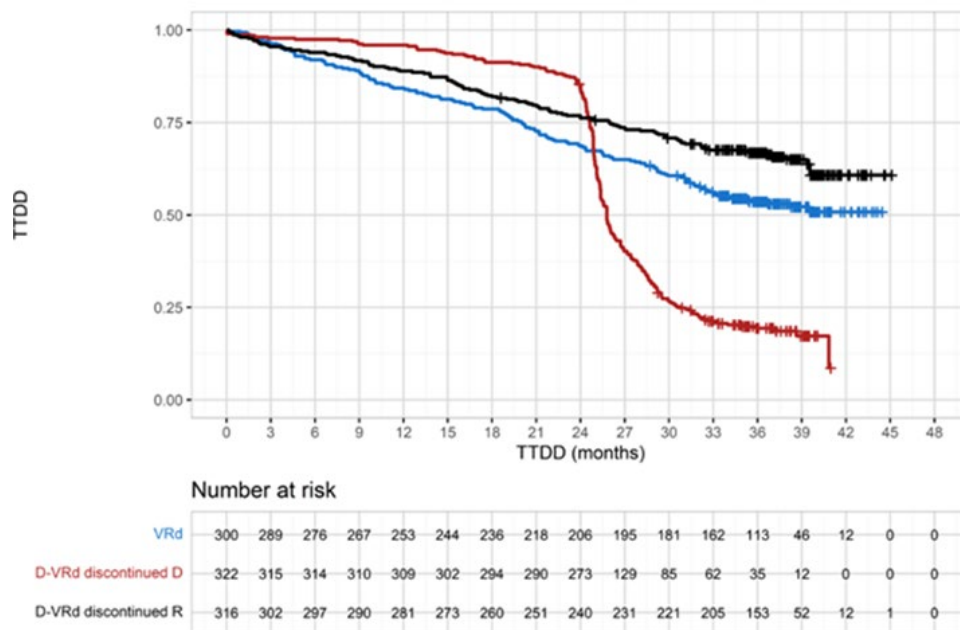
Ansøger bemærker, at PERSEUS-studiet har været påvirket af COVID-19, så det ikke var muligt for 29 patienter i hver arm at modtage HDT til det planlagte tidspunkt. Disse patienter modtog derfor induktionsterapi i yderligere to uger og ingen konsolideringsterapi for at sikre, at alle patienter overordnet set befandt sig lige lang tid i induktions- og konsolideringsfaserne. I den sundhedsøkonomiske model medregner ansøger data for de 29 patienter i hver behandlingsarm i konsolideringsfasen på trods af, at de kun modtog induktionsterapi.

Behandlingsvarigheden i vedligeholdelsesfasen

I vedligeholdelsesfasen kan patienterne i interventionsarmen stoppe både med daratumumab og med lenalidomid, hvorimod patienterne i komparatorarmen kun kan stoppe med lenalidomid. Ansøger skelner derfor mellem behandlingsstop med daratumumab og lenalidomid og præsenterer KM-data fra PERSEUS-studiet til at understøtte deres antagelser.

Behandlingsstop med daratumumab (TTD-Dar)

For interventionsarmen bliver behandlingsstoppet med daratumumab antaget at følge en 24-måneders stopregel fordi 64,8 % af patienterne i PERSEUS-studiet stoppede daratumumab-behandlingen grundet 12 måneders vedvarende komplet respons og MRD-negativitet på det tidspunkt, jf. den røde kurve i Figur 13. Men som det ses i figuren, var det ikke alle patienter i interventionsarmen i PERSEUS-studiet, der stoppede med daratumumab vedligeholdelsesbehandling ved 24 måneder. Ved 30 måneder modtog 25 % af patienterne i interventionsarmen stadig daratumumab vedligeholdelsesbehandling og ved 41 måneder var andelen faldet til 10 %.



Figur 13. Kaplan Meier kurver for behandlingsstop efter start på vedligeholdelsesfasen

Behandlingsstop med lenalidomid (TTD-Len)

TTD-Len informeres ligeledes af KM-data fra PERSEUS-studiet. Da lenalidomid gives til progression eller uacceptable bivirkninger skal TTD-Len ekstrapoleres.

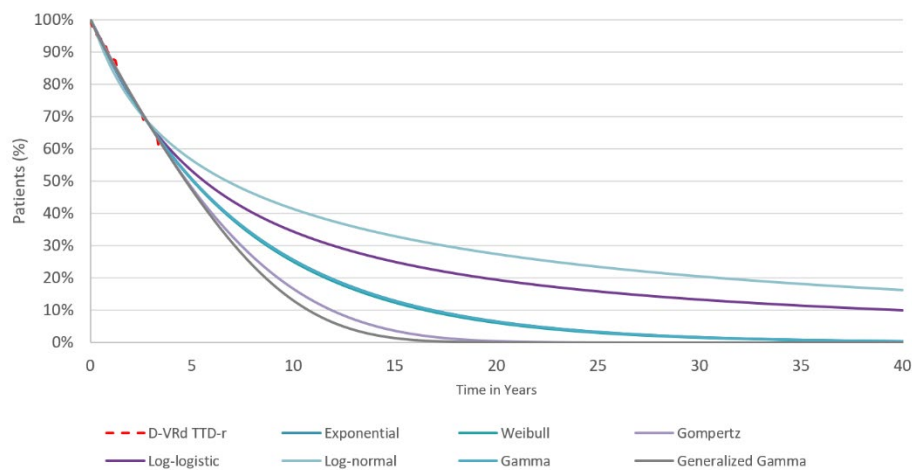
Ekstrapolering af TTD til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøger inddrager data for tid til behandlingsstop af lenalidomid i vedligeholdelsesfasen for begge behandlingsarme fra PERSEUS-studiet med data cutoff d. 1. august 2023.

Ligesom for OS og PFS er opfølgningen i studiet kortere end tidshorisonten i den sundhedsøkonomiske analyse og derfor er det nødvendigt at ekstrapolere observeret TTD-data.

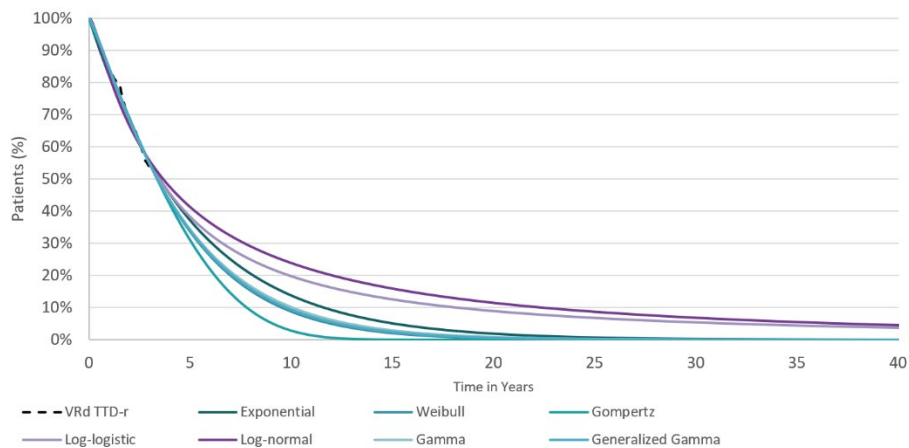
Ved ekstrapoleringen af TTD benyttes de samme syv parametriske modeller som ved ekstrapolering af OS og PFS, men i modsætning til OS og PFS undersøger ansøger kun ekstrapoleringer, hvor fordelingerne er modelleret uafhængigt på tværs af de to behandlingsarme.

Ansøger vælger at ekstrapolere TTD af lenalidomid med en eksponentiel fordeling i DarBorLenDex+DarLen-armen. De syv ekstrapolerede kurver og KM-data overlapper i den periode KM-data er tilgængeligt og ansøgers valg af eksponentielfordelingen baseres derfor på bedste statistiske fit målt ved AIC og BIC, se Figur 14



Figur 14. Parametrisk ekstrapolering af TTD for DarBorLenDex+DarLen ved antagelse om uafhængige fordelinger

Til at ekstrapolere TTD af lenalidomid i BorLenDex+Len-armen vælger ansøger en eksponentielfordeling. Igen er det ikke muligt at basere valget af fordeling på baggrund af en grafisk inspektion, da de ekstrapolerede kurver og KM-data overlapper, se Figur 15. Eksponentielfordelingen har det bedste statistiske fit ifølge informationskriteriet BIC, mens Weibull-fordelingen har det bedste statistiske fit ifølge informationskriteriet AIC. Ligeledes vurderes det, at Weibull-fordelingen bedst indfanger forløbet i den udglattede hazard, hvor kurven er stigende i starten af perioden og endnu ikke toppet ved data cutoff.



Figur 15. Parametrisk ekstrapolering af TTD for BorLenDex+Len ved antagelse om uafhængige fordelinger

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for TTD

Medicinrådet vælger ansøgers tilgang til ekstrapolering af tid til behandlingsstop af lenalidomid i de to behandlingsarme.



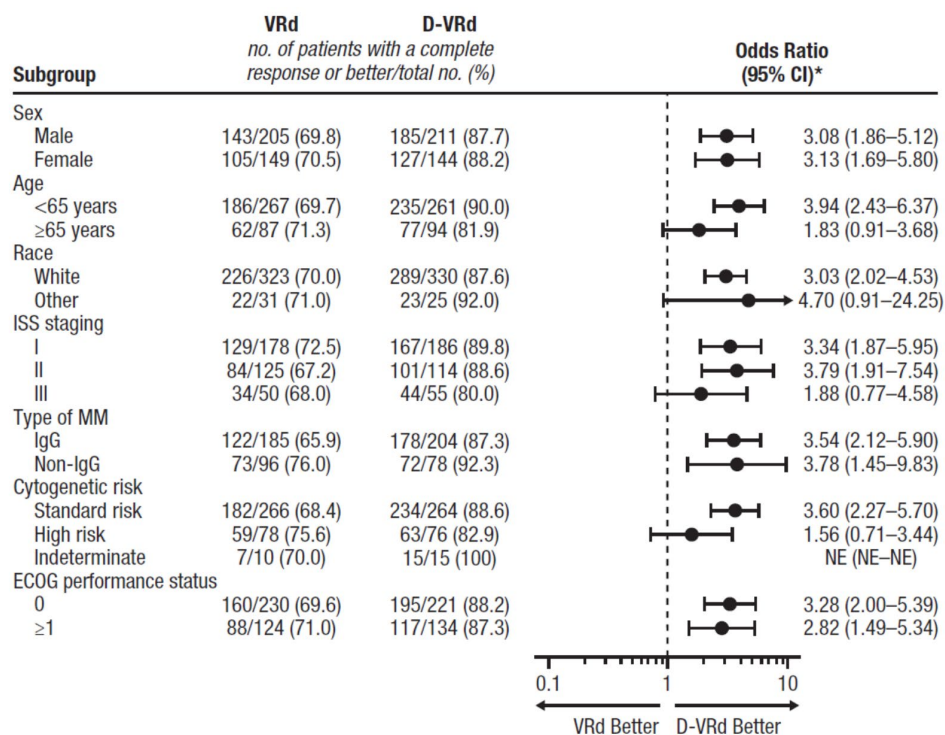
2.5.6 Respons

Effekt målet 'Komplet respons (CR) eller bedre' er defineret som andelen af patienter (ITT-populationen), som opnåede CR eller bedre (stringent CR) på hvilket som helst tidspunkt i studieperioden. Respons er jf. IMWG kriterierne [6].

På tidspunktet efter konsoliderende behandling, men før opstart af vedligeholdelsesbehandling, var der 45 % vs. 35 % med henholdsvis DarBorLenDex og BorLenDex, som havde opnået mindst komplet respons (OR 1,51 [95 % CI 1,12; 2,05]).

Efter en median opfølgningstid på 48 måneder, var der 88 % vs. 70 % med henholdsvis DarBorLenDex og BorLenDex, som havde opnået mindst komplet respons (OR 3,13 [2,11; 4,65]).

Præspecificerede subgruppeanalyser (Figur 16) viser overordnet de samme resultater, med en tendens til mindre effekt forskel for ældre (≥ 65 år), dårligere prognostisk stadie (ISS III) og højrisiko cytogenetik. Dog er forskellene ikke statistisk signifikante, hvilket må tilskrives de lave antal patienter og hændelser i disse grupper.



Figur 16. subgruppeanalyser for effektmålet komplet respons eller bedre [7]

Medicinrådets vurdering af respons

Medicinrådet vurderer, at tillæg af daratumumab til standardbehandlingen giver en større andel med komplet respons eller bedre.

Forskellen på ca. 10 %-point inden opstart af vedligeholdelsesbehandling og forskellen på ca. 18 %-point i andel med komplet respons eller bedre efter op til 4,5 år, er begge statistisk signifikante. I perioden mellem de to tidspunkter har patienterne også fået



vedligeholdelsesbehandling med henholdsvis DarLen efter DarBorLenDex og lenalidomid efter BorLenDex. Den øgede forskel kan tyde på at tillæg af daratumumab til vedligeholdelsesbehandling øger andelen med komplet respons eller bedre.

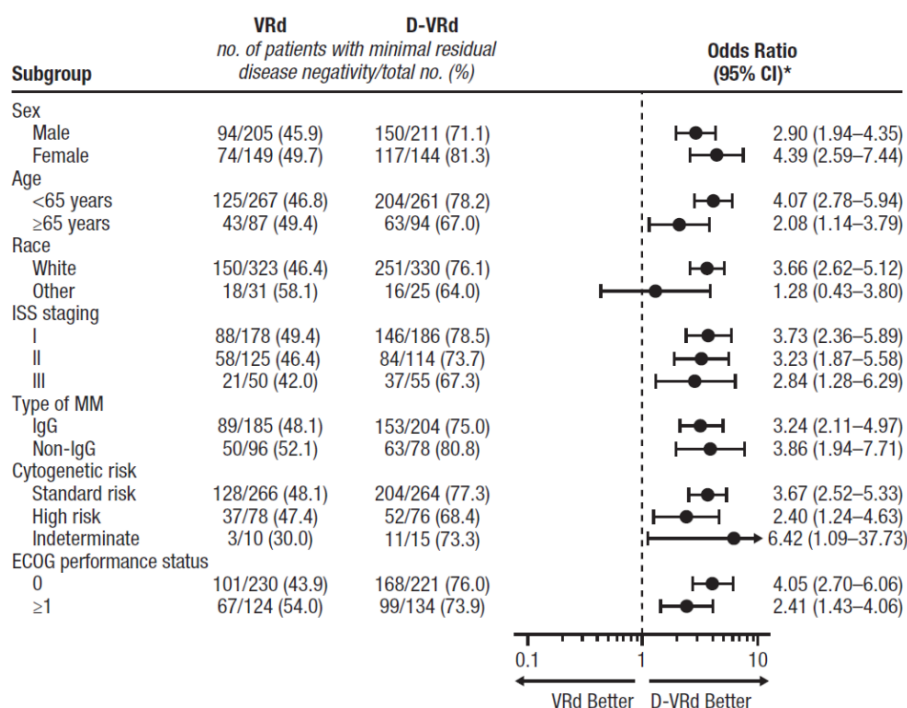
2.5.7 MRD-negativitet

MRD-negativitet er defineret som både fravær af maligne celler i knoglemarven ved en tærskel på 10^{-5} (med kapacitet til at detektere 1 tumorcelle per 10^5 hvide blodlegemer) og komplet respons eller bedre på et hvilket som helst tidspunkt efter randomisering i studieperioden.

På tidspunktet efter konsoliderende behandling, men før opstart af vedligeholdelsesbehandling, var der 58 % vs. 33 % med henholdsvis DarBorLenDex og BorLenDex, som havde opnået MRD-negativitet (OR 2,79 [2,06; 3,78]).

Efter en median opfølgningstid på 48 måneder var der 75 % vs. 48 % med henholdsvis DarBorLenDex og BorLenDex, som havde opnået MRD-negativitet (OR 3,40 [2,47; 4,69]).

Præsificerede subgruppeanalyser (Figur 17) viser overordnet de samme resultater, med en tendens til en mindre, men statistisk signifikant, effektforskel for ældre (≥ 65 år).



Figur 17. subgruppeanalyser for effektmålet MRD-negativitet [7]

Medicinerådets vurdering af MRD-negativitet

Medicinerådet vurderer, at der er væsentlig forskel på andelen, som opnår MRD-negativitet ved induktions- og konsoliderende behandling med henholdsvis DarBorLenDex og BorLenDex. Forskellen på ca. 25 %-point er statistisk signifikant.



Efter op til 4,5 år har en større andel i begge behandlingsarmen opnået MRD-negativitet, men forskellen er på samme niveau (ca. 27 %-point).

I den mellemliggende periode har patienterne også fået vedligeholdelsesbehandling med henholdsvis DarLen efter DarBorLenDex og lenalidomid efter BorLenDex. Det er derfor ikke muligt at adskille effekten af induktion/konsolidering og vedligeholdelsesbehandling, men baseret på MRD-negativitet er der ikke yderligere effekt ved tillæg af daratumumab til vedligeholdelsesbehandlingen.

2.6 Sammenligning af sikkerhed

Daratumumab

Jf. EMAs produktresume er de hyppigst rapporterede bivirkninger uanset grad (≥ 20 %): træthed, kvalme, diarré, forstoppelse, pyrex, dyspnø, hoste, neutropeni, trombocytopeni, anæmi, perifert ødem, asteni, perifer neuropati, infektion i øvre luftveje, muskuloskeletale smerter og COVID-19. Alvorlige bivirkninger var sepsis, pneumoni, bronchitis, infektion i øvre luftveje, pulmonalt ødem, influenza, pyrex, dehydrering, diarré og atrieflimren.

Infusions-relaterede reaktioner forekommer hyppigt ved IV administration af daratumumab: på tværs af kliniske studier hos 39 % (alle grader uønskede hændelser) og 5 % (grad 3-4 uønskede hændelser). I dansk klinisk praksis anvendes SC administration, ligesom i PERSEUS, hvor forekomsten var 6 % (alle grader) og 1 % (grad 3-4).

Sammenligning af sikkerhed ved DarBorLenDex vs. BorLenDex

Tabel 12 viser en oversigt over uønskede hændelser, dosisreduktion og behandlingsophør i PERSEUS-studiet. Tabel 13 viser i hvilken behandlingsperiode behandlingsrelaterede uønskede hændelser grad 3 eller 4 opstod hos mindst 5 % af patienterne i enten BorLenDex- eller Dar BorLenDex-armen.

Alvorlige bivirkninger blev observeret hos flere patienter i DarBorLenDex-armen end i BorLenDex-armen (57 % vs. 49 %). Forskellen mellem de to behandlingsarme var størst for pneumoni (11 % vs. 6 %), COVID-19 (4 % vs. 2 %) og atrieflimmer (3 % vs. 1 %). Andelen af neutropen feber var på samme niveau (9 % vs. 10 %). De fleste alvorlige bivirkninger opstod under vedligeholdelsesbehandlingen, henholdsvis 39 % og 26 %.

De fleste patienter fik grad 3-4 bivirkninger. I DarBorLenDex-armen var der flere end i BorLenDex-armen, som fik grad 3-4 neutropeni (62 % vs. 51 %), trombocytopeni (29 % vs. 17 %) og diarré (11 % vs. 8 %).

Der var flere i DarBorLenDex-armen end i BorLenDex-armen, som fik reduceret dosis af lenalidomid (64 % vs. 51 %). Andelene, som dosisreducerede bortezomib og dexamethason var på samme niveau i de to behandlingsarme.

Ca. 45 % fik øget intervallet mellem injektioner af daratumumab (sprang en injektion over), de fleste under induktionsbehandlingen.



Der var flere i BorLenDex-armen end i DarBorLenDex-armen, som ophørte behandlingen i studieperioden, både totalt set (54 % vs. 26 %) og på grund af uønskede hændelser (21 % vs. 9 %). De fleste ophør af behandling skete i vedligeholdelsesfasen.

Tabel 12. Uønskede hændelser, dosisreduktion og behandlingsophør i PERSEUS-studiet (maksimal opfølgningstid: 54,4 mdr. Data cut-off: 1. august 2023)

	DarBorLenDex (N=351)	BorLenDex (N=347)	Forskel, %- point
Andel med mindst 1 uønsket hændelse, n (%)	349 (99,4 %)	344 (99,1 %)	0,3
Andel med mindst 1 alvorlig uønsket hændelse (SAE*), n (%)	200 (57,0 %)	171 (49,3 %)	7,7
Andel med mindst 1 grad 3-4 uønsket hændelse, n (%)	323 (92,0 %)	298 (85,9 %)	6,1
Andel med grad 5 uønsket hændelse (død), n (%)	13 (3,7 %)	16 (4,6 %)	1,1
Hyppigste alvorlige uønskede hændelser, n (%)			
<i>Pneumoni</i>	40 (11,4 %)	21 (6,1 %)	5,3
<i>COVID-19</i>	13 (3,7 %)	6 (1,7 %)	2,0
<i>Atrieflimmer</i>	9 (2,6 %)	2 (0,6 %)	2,0
Hyppigste grad 3-4 uønskede hændelser, n (%)			
<i>Neutropeni</i>	218 (62,1 %)	177 (51,0 %)	11,1
<i>Trombocytopeni</i>	102 (29,1 %)	60 (17,3 %)	11,8
<i>Neutropen feber</i>	33 (9,4 %)	35 (10,1 %)	0,7
<i>Diarre</i>	37 (10,5 %)	27 (7,8 %)	2,7
Infusionsrelaterede reaktioner, n (%)			
<i>Alle grader</i>	21 (6 %)	N/A	N/A
<i>Grad 3-4</i>	3 (0,9 %)	N/A	N/A
Andel som fik en dosisreduktion, n (%)			
<i>Lenalidomid</i>	224 (63,8 %)	178 (51,3 %)	12,5
<i>Bortezomib</i>	97 (27,6%)	91 (26,2%)	1,4



	DarBorLenDex (N=351)	BorLenDex (N=347)	Forskel, %- point
<i>Dexamethason</i>	119 (33,9 %)	102 (29,4 %)	4,5
Andel, som sprang over en injektion (daratumumab)			
<i>I alt</i>	159 (45,3%)	N/A	N/A
<i>Induktion</i>	117 (33,3%)	N/A	N/A
<i>Konsolidering</i>	42 (15,3%)	N/A	N/A
<i>Vedligeholdelse</i>	37 (11,5%)	N/A	N/A
Andel, som sprang over en injektion (daratumumab) pga. uønskede hændelser			
<i>I alt</i>	128 (36,5 %)		
<i>Induktion</i>	105 (29,9 %)		
<i>Konsolidering</i>	29 (10,6 %)		
<i>Vedligeholdelse</i>	15 (4,7 %)		
Andel, som ophørte behandling, n (%)			
<i>Uanset årsag</i>	91 (25,9 %)	188 (54,2 %)	-28,3
<i>Grundet uønskede hændelser</i>	31 (8,8 %)	74 (21,3 %)	-12,5
<i>Ophør under induktion</i>	13 (3,7 %)	26 (7,5)	
<i>Ophør efter endt induktion</i>	9 (2,6 %)	9 (2,6 %)	
<i>Ophør efter mobilisering</i>	6 (1,7 %)	9 (2,6 %)	
<i>Ophør under konsolidering</i>	1 (0,3 %)	3 (0,9 %)	
<i>Ophør under vedligeholdelse</i>	62 (18 %)	141 (41 %)	

N/A, Not applicable. Adverse events are coded using MedDRA version 26.0. Laboratory values were graded using the National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 5.0.

*event or reaction that at any dose results in death, is life-threatening, requires hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, results in persistent or significant disability or incapacity, or results in a congenital anomaly or birth defect.



Tabel 13. Behandlingsrelaterede uønskede hændelser grad 3 eller 4, opstod hos mindst 5 % af patienterne i enten BorLenDex- eller Dar BorLenDex-armen – opdelt på behandlingsperioder

	Total	Induktion	Pre-HDT	HDT	Konsolidering	Vedligeholdelse
BorLenDex						
<i>Safety analysis set, n</i>	347	347	318	303	262	300
Grad 3 og 4 uønskede hændelser, n (%)	297 (85,6 %)	165 (47,6 %)	30 (9,4 %)	71 (23,4 %)	66 (25,2 %)	182 (60,7 %)
DarBorLenDex						
<i>Safety analysis set, n</i>	351	351	335	315	274	322
Grad 3 og 4 uønskede hændelser, n (%)	321 (91,5 %)	228 (65,0 %)	31 (9,3 %)	73 (23,2 %)	88 (32,1 %)	203 (63,0 %)

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at tillæg af daratumumab til standardbehandlingen BorLenDex giver patienterne flere grad 3-4 uønskede hændelser og flere alvorlige uønskede hændelser.

Medicinrådet bemærker, at der ikke er forskel på andelen, som får grad 3-4 neutropen feber selv om der er flere med grad 3-4 neutropeni i gruppen som modtager daratumumab. Derimod får en større andel pneumoni og COVID-19, når daratumumab tillægges.

På trods af, at daratumumab medfører flere gener, er der færre, som stopper behandlingen i DarBorLenDex-armen end med standardbehandling. Det kan skyldes, at studiet er ublindat, og at patienterne er mere tilbøjelige til at stoppe standardbehandlingen frem for en ny behandling.

I begge behandlingsarmen sker de fleste behandlingsophør i vedligeholdelsesfasen. I denne periode er der ikke aktiv sygdom, hvorimod induktionsbehandlingen er afgørende for, at patienten kan gå videre til HDT. Derfor vil patienterne typisk tolerere en del bivirkninger under induktion, HDT og konsolidering. Balancen mellem fordele og ulemper er mere uklar i vedligeholdelsesperioden, hvor nogle patienter vil foretrække en behandlingsfri periode uden bivirkninger.

Medicinrådet vurderer samlet set, at tillæg af daratumumab til standardbehandlingen medfører flere bivirkninger, men at patienterne alligevel ophører behandlingen i mindre grad end med standardbehandlingen.



2.7 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Den væsentligste usikkerhed skyldes studiedesignet, som betyder, at det ikke er muligt at adskille effekten af induktion + konsolidering fra effekten af vedligeholdelsesbehandling, hvad angår PFS og OS. Medicinrådet har valgt at inkludere surrogatmål i vurderingen af effekten af induktion + konsolidering, for at have en indikation af effekten inden vedligeholdelsesbehandlingen igangsættes.

I Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. knoglemarvskræft er lenalidomid vedligeholdelsesbehandling placeret i kategorien 'Overvej'. Dette betyder, at det vil være en relevant behandling for en del patienter, ud fra individuelle forhold og patientens præferencer. På det foreliggende datagrundlag er det ikke muligt at afgøre hvorvidt daratumumab i tillæg til lenalidomid øger effekten af vedligeholdelsesbehandlingen, målt på PFS og OS, men i perioden med vedligeholdelsesbehandling øges andelen med mindst komplet respons mere med daratumumab end uden. Andelen med MRD-negativitet øges i begge grupper, men forskellen er næsten uændret fra post-konsolidering til endt vedligeholdelsesbehandling.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse, der tager udgangspunkt i ansøgers sammenligning af DarBorLenDex+DarLen over for kombinationen af BorLenDex+Len. Analysens hovedresultat er et estimat af de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) til behandling af nydiagnosticeret knoglemarvskræft for patienter, der kandiderer til HDT.

Analysen er baseret på ITT-data fra PERSEUS, hvor der anvendes data for OS, PFS og TTD, digitaliseret KM-data fra Harsløf et al. (2024), som beskrevet i afsnit 2.3. Helbredsrelateret livskvalitet er baseret på data fra PERSEUS samt antagelsen om, at patienternes livskvalitet er uafhængig af behandlingstype, se afsnit 3.3.

3.1 Analyseperspektiv

I ansøgers model antages et begrænset samfundsperspektiv og en livslang tidshorisont på 40 år baseret på den gennemsnitlige alder i populationen fra PERSEUS-studiet på 58,4 år. QALY-effekten og omkostningerne diskonteres med 3,5 % per år og der antages en cykluslængde på 30 dage. Ansøger benytter halvcykluskorrektion (half-cycle correction) på vedligeholdelsesstadiet og efter progression.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

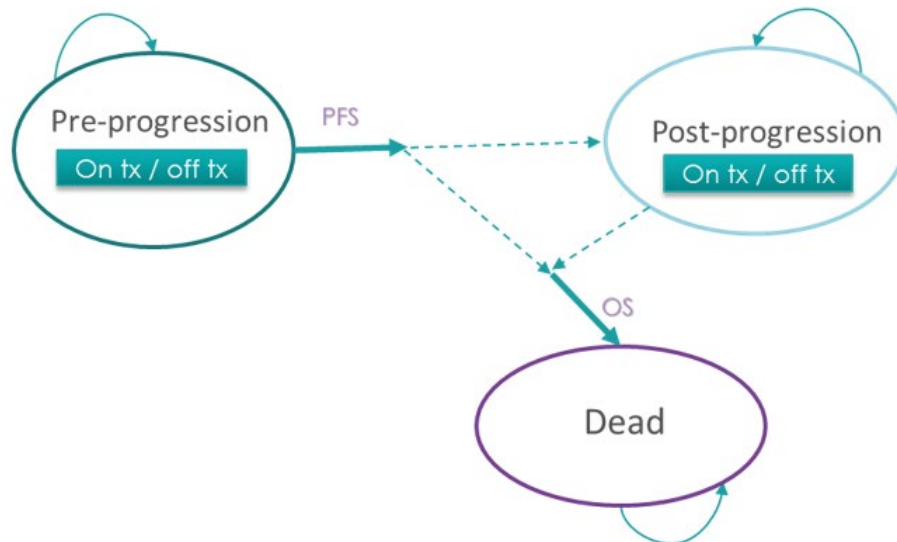
Medicinrådet benytter samme analyseperspektiv som ansøger.



3.2 Model

Ansøger har indsendt en partitioned survival model (PSM) med tre helbredsstadier til at beskrive sygdomsforløbet for nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, der er kandidater til HDT og som enten modtager interventionen DarBorLenDex+DarLen eller komparator BorLenDex+Len.

Strukturen i den sundhedsøkonomiske model er illustreret i Figur 18.



Figur 18. Modelstruktur i ansøgers sundhedsøkonomiske model med tre helbredsstadier: progressionsfri sygdom (PF), progredieret sygdom (PD) og død.

De tre helbredsstadier i modellen er:

- **Progressionsfri sygdom (PF):** Alle patienter i modellen starter i det progressionsfri helbredsstadie. Her tildeles de enten interventionen DarBorLenDex+DarLen eller komparatoren BorLenDex+Len og inden for hver behandlingsarm skelner ansøger mellem om patienterne modtager den tildelte behandling eller ikke. Ydermere indeholder det progressionsfri helbredsstadie fire behandlingsfaser: induktion, HDT, konsolidering og vedligehold.
- Over tid kan patienterne enten 1) forblive i det progressionsfri sygdomsstadie, 2) progrediere og bevæge sig til det progredierede sygdomsstadie eller 3) afgå ved døden og bevæge sig direkte til det absorberende dødsstadie.
- **Progredieret sygdom (PD):** Patienterne er progredierede og en andel påbegynder 2. linjebehandling. Ligesom i det progressionsfri helbredsstadie, så kan patienterne være tildelt en bestemt behandling, men ikke modtage den. De progredierede patienter kan enten 1) forblive i det progredierede sygdomsstadie eller 2) afgå ved døden og bevæge sig til det absorberende dødsstadie.
- **Død.**



Hvor patienterne befinder sig i modellen, baseres på PFS og OS data fra PERSEUS-studiet. Tiden frem til død estimeres på baggrund af OS-data og tiden mellem progression og død estimeres ud fra PFS og OS data. Derudover bruger ansøger data på tid til behandlingsstop (TTD) fra PERSEUS-studiet for at estimere andelen af patienter, der enten modtager eller ikke modtager den tildelte behandling inden for hver behandlingsarm.

Brugen af TTD-data betyder, at den gennemsnitlige behandlingslængde ikke baseres på PFS-data, men nu informeres af TTD-data i både det progressionsfri og det progredierede helbredsstadie. Ansøger fremhæver to fordele ved at bruge TTD-data: 1) den initiale behandling påvirker ikke OS igennem PFS og 2) alle efterfølgende behandlingslinjer indfanges af OS. I modellen skelnes der mellem TTD i induktions- og konsolideringsfaserne og TTD i vedligeholdelsesfasen, hvilket har betydning for behandlingsvarighederne i de pågældende faser.

Behandlingsvarighederne i induktions- og konsolideringsfaserne oplyses af data fra PERSEUS-studiet og studieprotokollen. Behandlingsvarigheden af daratumumab i vedligeholdelsesfasen baseres i modellen på en 24-måneders stop-regel. Som beskrevet i afsnit x, motiverer ansøger 24-måneders reglen med udgangspunkt i, at 64,8 % af patienterne i PERSEUS-studiet stoppede daratumumab-behandlingen grundet 12 måneders vedvarende komplet respons og MRD-negativitet på det tidspunkt. Derfor stopper alle patienterne i interventionsarmen med daratumumab vedligehold efter 24 måneder, hvis de ikke allerede er stoppet på det tidspunkt. Behandlingsvarighederne på tværs af de to arme for lenalidomid i vedligeholdelsesfasen baseres på de ekstrapolerede kurver beskrevet i Afsnit 2.5.5.

I Tabel 14 præsenteres den gennemsnitlige totale behandlingsvarighed for alle behandlinger modtaget i de fire behandlingsfaser og den gennemsnitlige tid brugt i hver af modellens tre helbredsstadier på tværs af de to behandlingsarme.

Tabel 14. Modelleret gennemsnitlig varighed af behandlingsfase, PFS, PD og OS

Behandling	Behandlingsvarighed (år)	PFS (år)	PD (år)	OS (år)
DarBorLenDex+DarLen	7,8	18,0	3,1	21,1
BorLenDex+Len	5,2	10,2	8,9	19,1

Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), progredieret overlevelse (PD), samlet overlevelse (OS). Tallene er udiskonterede.

Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet anvender ansøgers modelstruktur, men vurderer, at modelleringen af det progredierede helbredsstadie er meget simpel. I det progredierede helbredsstadie er der indenfor knoglemarvskræft en række behandlingslinjer, der kan påvirke den samlede overlevelse forskelligt. Patienterne kan have nye forløb af progressionsfri sygdom af forskellig længde med forskellige nytteværdier. Overordnet set vurderes det, at den simplificerede modellering af det progredierede helbredsstadie introducerer usikkerhed til modellens resultater, som ikke umiddelbart kan retningsbestemmes.



Medicinrådet anvender ansøgers antagelse om maksimal behandlingsvarighed af daratumumab på 24 måneder i vedligeholdelsesfasen. Det er dansk praksis rutinemæssigt at teste for komplet respons, men ikke MRD-negativitet. Desuagtet vurderes det, at resultaterne fra PERSEUS-studiet er tilstrækkeligt overbevisende til, at man ville kunne anbefale et stop med behandling af daratumumab efter 24 måneder understøttet af testen af komplet respons. For at belyse vigtigheden af 24-måneders reglen udfører Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor en andel af patienterne i interventionsarmen forsætter med daratumumab vedligeholdelsesbehandling i overensstemmelse med andelen, der fortsætter med daratumumab efter 24-måneders ligesom i PERSEUS-studiet.

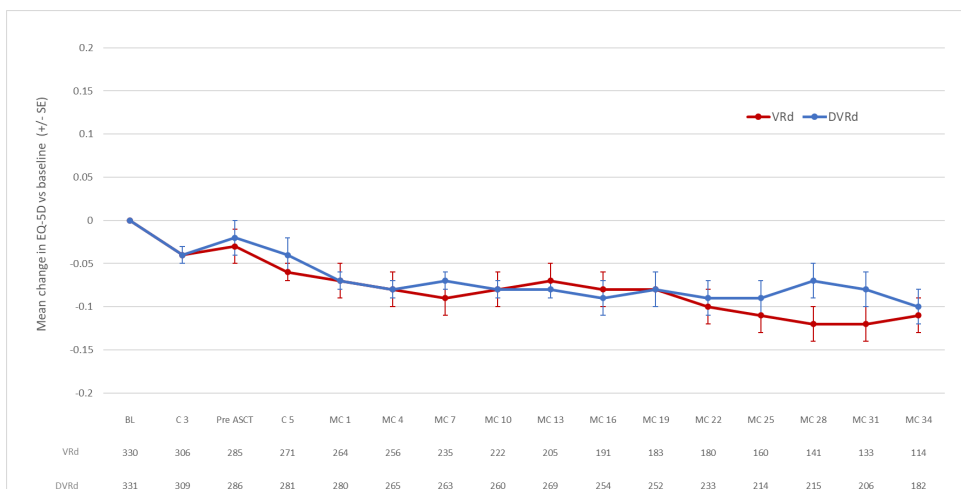
3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I PERSEUS-studiet blev helbredsrelateret livskvalitet indsamlet ved hjælp af EQ-5D-5L og EQ VAS i begge behandlingsarme. EQ-5D-5L blev indsamlet med varierende hyppighed i det progressionsfri helbredsstadie afhængigt af de fire behandlingsfaser: induktionsfasen, HDT-fasen, konsolideringsfasen og vedligeholdelsesfasen. Patienterne besvarede EQ-5D-5L spørgeskemaet to gange under induktionsfasen (dag 1 i cyklerne 1 og 3), én gang under pre-HDT-fasen (indenfor to uger før færdiggørelsen af cyklus 4) og én gang under konsolideringsfasen. I vedligeholdelsesfasen blev EQ-5D-5L spørgeskemaet udsendt 17 gange fra cyklus 1 til cyklus 49 med tre ugers mellemrum. Post-progression blev surveyet udsendt op til 13 gange.

På tværs af behandlingsarme og behandlingsfaser var der 8.913 komplette besvarelser af EQ-5D-5L. 65 besvarelser var ukomplette og blev ekskluderet (31 besvarelser i DarBorLenDex+DarLen-armen og 34 besvarelser i BorLenDex+Len-armen). I det progressionsfri helbredsstadie er der 7.903 besvarelser, som er besvaret af 701 patienter. I det progredierede helbredsstadie er der 341 besvarelser, som er besvaret af 74 patienter.¹ Samlet set har 684 patienter besvaret spørgeskemaet mere end én gang. Ansøger oplyser, at manglende besvarelser ikke imputeres, men det er uklart om der er en systematik i manglende besvarelser over tid og om de manglende besvarelser korrelerer med patienternes karakteristika. Andelen af besvarelser blandt patienter under risiko for død i DarBorLenDex+DarLen og BorLenDex+Len-armen i PERSEUS-studiet kan ses i Bilag 8.3.

I Figur 19 præsenteres den gennemsnitlige ændring fra baseline i EQ-5D-5L nytteværdierne på tværs af de to behandlingsarme fra cyklus 1 i induktionsfasen til cyklus 34 i vedligeholdelsesfasen. Derudover kan antal observationer ved hver cyklus på tværs af behandlingsarmene aflæses under figuren.

¹ Der er en diskrepans mellem antal komplette besvarelser på 8.913 og antal besvarelser, der indgår i ansøgers MMRM-model i det progressionsfri og det progredierede helbredsstadie på hhv. 7.903 og 341. Ansøger oplyser, at det skyldes, at der frasorteres observationer hvis patienterne ikke både har besvaret spørgeskemaet i baseline og post-baseline, derudover er der inkluderet observationer fra ikke-skemalagte besøg, hvor patienter har udfyldt skemaet udenfor de planlagte tidspunkter.



Figur 19. Ændring i EQ-5D-5L i HRQoL-værdier fra baseline opdelt på behandlingsarme fra cyklus 1 i induktionsfasen til cyklus 34 i vedligeholdelsesfasen

Ansøger antager, at der ikke er forskel i livskvalitet på tværs af de to behandlingsarme. Den antagelse understøttes af forløbet i Figur 19, hvor de to kurver generelt overlapper og kun adskilles kortvarigt omkring cyklus 28 i vedligeholdelsesfasen.

Til at estimere stadiespecifikke nytteværdier benytter ansøger en *mixed model for repeated measures* (MMRM) lineær regressionsmodel, hvor der inkluderes variable for de fire behandlingsfaser i det progressionsfri helbredsstadie. Det betyder, at konstantleddet indfanger nytteværdien i det progredierede helbredsstadie samt effekten på nytten fra alle efterfølgende behandlingslinjer. I Tabel 15 præsenteres de udledte stadiespecifikke nytteværdier, hvorimod regressionskoefficienterne rapporteres i Bilag 8.4.

Tabel 15. Stadiespecifikke nytteværdier

	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument	Reference
Induktion (progressionsfri)	0,805 [0.793; 0.817]	EQ-5D-5L	PERSEUS-data
HDT (progressionsfri)	0,813 [0.770; 0.856]		
Konsolidering (progressionsfri)	0,823 [0.809; 0.837]		
Vedligehold (progressionsfri)	0,856 [0.846; 0.866]		
Progredieret sygdom	0,8165 [0.797; 0.836]		

På trods af at estimaterne for de fire behandlingsfaser i det progressionsfri helbredsstadie ikke er statistisk signifikant forskellige fra progredieret sygdom jf. Bilag 8.4, så inkluderer ansøger dem, da de vurderes at have klinisk relevans.



Ansøger inkluderer ændringer i patienternes nytteværdi som følge af behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3+, se Tabel 16. Inklusionen af de bivirkningsudløste nyttefald skal afspejle de midlertidige gener patienterne oplever ved at modtage behandling med enten intervention eller komparator.

Tabel 16. Fald i nytteværdi som følge af behandlingsrelateret bivirkninger i ansøgers sundhedsøkonomiske model

Bivirkning	Fald i nytteværdi	Varighed (uger)	Reference
Neutropeni	-0,15	4	[8]
Thrombocytopeni	-0,31	4	[8]
Febril neutropeni	-0,39	4	[9] [10]
Stomatitis	-0,15	4	[8]
Anæmi	-0,31	26	[8]
Pneumoni	-0,19	4	[8]
Diarré	-0,1	2	[11]

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet vurderer, at nytteværdierne for de enkelte behandlingsfaser og det relative forhold imellem dem er plausible. Nytteværdien under HDT-behandling er lavere end i konsoliderings- og vedligeholdelsesfaserne grundet følgevirkningerne af højdosis kemoterapi såsom træthed, kvalme, øget risiko for infektion o. lign. Ligeledes er det forventeligt, at den højeste nytteværdi opleves under vedligeholdelsesfasen, hvor sygdommen er under kontrol.

Sygdomsprogression forbindes som regel med et nyttefald i forhold til det progressionsfri helbredsstadie. I ansøgers analyse er det ikke tilfældet, da nytteværdien i det progredierede helbredsstadie er højere end i de to progressionsfri helbredsstadier: HDT- og induktionsfasen. Det kan dog hænge sammen med, at det progressionsfri helbredsstadie her er opdelt i faser, hvor det normalt er et gennemsnit over hele perioden, som kan skjule de lavere nytteværdier forbundet med at være nydiagnosticeret i induktionsfasen og påvirket af højdosis kemoterapi i HDT-fasen. Desuden modtager patienterne ofte effektiv behandling efter progression, hvilket også er indeholdt i det progredierede helbredsstadie. Medicinrådet anvender ansøgers tilgang vedrørende de estimerede stadie- og behandlingsfasespecifikke nytteværdier for patienter.

Der er usikkerhed forbundet med de manglende besvarelser, da det er uvist om de afhænger af patienternes karakteristika og om de manglende besvarelser er spredt tilfældigt ud over tid.



3.4 Omkostninger

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

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

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

De anvendte doser for DarBorLenDex+DarLen og BorLenDex+Len er baseret på de respektive lægemidlers produktresuméer (SPC'et) og anvendelsen i PERSEUS-studiet som beskrevet i hhv. afsnit 2.4.1 og 2.4.2. Ansøger antager, at hætteglas ikke deles og modellen tager derfor højde for spild forbundet med de to behandlingskombinationer.

Patienternes faktiske eksponering for de to behandlingskombinationer bliver afspejlet gennem den relative dosisintensitet (RDI). I hver behandlingsarm opgør ansøger RDI for hvert lægemiddel i den pågældende arms behandlingskombination, dvs. at der er en separat RDI for daratumumab, bortezomib, lenalidomid og dexamethason i behandlingskombinatione DarBorLenDex+DarLen. Derudover underinddeles RDI'en for hvert lægemiddel på tværs af de fire behandlingsfaser, se Tabel 17.

Tabel 17. Ansøgers antagelser om dosering anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse

Lægemiddel	Dosis	RDI	Frekvens	Reference
DarBorLenDex				
Daratumumab	1.800 mg	Induktion: 94,22 % i cyklerne 1+2 97,67 % i cyklerne 3+4	Induktion: Ugentligt (uge 1-8). Hver anden uge (9-16)	PERSEUS-studiet
		Konsolidering: 95,59 %	Konsolidering: hver anden uge (17-24)	
		Vedligehold: 99,39 %	Vedligehold: Hver fjerde uge.	
Bortezomib	1,3 mg/m ²	Induktion: 91,43 % Konsolidering: 84,32 %	To gange ugentligt	
Lenalidomid	10-25 mg	Induktion: 91,39 % Konsolidering: 88,71 % Vedligehold: 79,64 %	Dagligt	
Dexamethasone	40 mg	Induktion: 90,94 %	Fire gange ugentligt	



Lægemiddel	Dosis	RDI	Frekvens	Reference
Konsolidering: 78,10 %				
BorLenDex				
Bortezomib	1,3 mg/m ²	Induktion: 92,34 % Konsolidering: 84,60 %	To gange ugentligt	PERSEUS-studiet
Lenalidomid	25 mg	Induktion: 92,34 % Konsolidering: 91,45 % Vedligehold: 88,63 %	Dagligt	
Dexamethasone	40 mg	Induktion: 100 % Konsolidering: 100 %	Fire gange ugentligt	

Understøttende medicin

Foruden lægemidlerne i behandlingskombinationerne for de to behandlingsarme, så antager ansøger, at der gives understøttende behandling i forbindelse med induktions-, konsoliderings- og vedligeholdelsesfaserne. Doseringen af den understøttende medicin samt frekvensen rapporteres i Tabel 18.

Tabel 18. Ansøger antagelser om dosering af understøttende medicin

Lægemiddel	Dosis	RDI	Frekvens	Reference
Analgetika	825 mg	100 %	Variér alt afhængigt af hvilke individuelle komponenter, der er inkluderet i kombinationsterapien	Johnson og Johnson medicinsk ekspert
Antitrombotisk	325 mg	100 %		
Bisphosphonat	4 mg	100 %		

Andelen af patienterne, der modtager understøttende behandling baseres ligeledes på en medicinsk ekspert fra Johnson og Johnson og afhænger af behandlingsfaserne, se Tabel 19.



Tabel 19. Andel patienter, der modtager understøttende medicin på tværs af behandlingsfaser

Lægemiddel	Induktion	Konsolidering	Vedligehold
Analgetika	90 %	90 %	80 %
Antitrombotisk	100 %	100 %	100 %
Bisphosphonat	100 %	100 %	100 %

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet tilpasser lægemiddeldoseringerne, så de bedre afspejler dansk klinisk praksis. Lenalidomid i vedligehold gives i dosen 10 mg i 21 af 28 dage i begge behandlingsarme. Derudover vil induktion og konsolidering bestå af cykler af 3 uger, hvor lenalidomid gives i dagene 1-14, bortezomib og dexamethasone gives på dag 1, 4, 8 og 11.

Efter HDT-behandling er det dansk klinisk praksis at patienterne modtager aciclovir i et år. Medicinrådet tilføjer aciclovir, som understøttende medicin i begge behandlingsarme, men anvender ellers ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger.

I ansøgers model antages alle patienter i de to arme at modtage konsoliderende behandling. Medicinrådet udfører en følsomhedsanalyse, hvor kun 25 % af patienterne modtager konsoliderende behandling i overensstemmelse med erfaringer fra dansk klinisk praksis.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 20.

Tabel 20. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (september, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Daratumumab	1.800 mg	1	■	Amgros
Bortezomib	3,5 mg	1	■	
Lenalidomid	10 mg	21	■	
	15 mg	21	■	
	20 mg	21	■	
	25 mg	21	■	
Dexamethason	4 mg	100	■	
Understøttende medicin				



Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Analgetika	500 mg	100	■	Amgros
Antitrombotisk	75 mg	100	■	
Bisphosphonat	4 mg	1	■	

3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af de behandlinger, der gives subkutant (daratumumab og bortezomib) eller ved infusion (carfilzomib og bisfosfonat), jf. Tabel 21. De lægemidler, der administreres oralt og enten gives i behandlingskombinationer på tværs af behandlingsarme eller som understøttende medicin giver ikke anledning til administrationsomkostninger.

Tabel 21. Omkostninger til lægemiddeladministration anvendt i ansøgers sundhedsøkonomiske model

Administrationstype	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	DRG kode	Kilde
Subkutan injektion	Hver anden uge for daratumumab	1.068	50 % af 17MA98	DRG 2025: 17MA98, MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
	To gange ugentligt for bortezomib			
Intravenøs infusion	Carfilzomib	2.136	17MA98	
	Bisfosfonat			

Medicinerådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinerådet tilpasser administrationsomkostningerne, så der i de uger, hvor patienterne i interventionsarmen både modtager daratumumab og bortezomib kun faktureres udgifter til administration for ét besøg. Ligeledes tages der højde for, at bisfosfonat gives som infusion hver fjerde uge i ialt 24 behandlinger. I de perioder under vedligeholdelsesfasen, hvor der gives daratumumab faktureres der kun for administration af bisfosfonat.

3.4.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager, at patienter går til regelmæssig opfølgning på behandling alt afhængigt af helbredsstadie og behandlingsfase. Ansøger baserer sine antagelser vedr. frekvens for monitorering på udtalelser fra en dansk klinisk ekspert. Monitoreringen består af et initialt hæmatologisk besøg som kun gives i induktionsfasen af det progressionsfri helbredsstadie og hæmatologisk opfølgningsbesøg, der gives i flere behandlingsfaser og i det progredierede helbredsstadie. De anvendte enhedsomkostninger og antagne frekvenser fremgår af Tabel 22Tabel .



Tabel 22. Omkostninger til monitorering anvendt i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse

	Frekvens pr. uge	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Initialt hæmatologisk besøg	Induktion: 0,25	816,35	Medicinrådet 2024 katalog over enhedsomkostninger, 1. konsultation ved specialist
Opfølgningsbesøg hæmatologisk	Induktion og konsolidering: 0,25	558,19	Medicinrådet 2024 katalog over enhedsomkostninger, 2. konsultation ved specialist
	Vedligehold: 0,08		
	Progredieret sygdom: 0,25		

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

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

3.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med uønskede hændelser ved behandling med henholdsvis DarBorLenDex+DarLen og BorLenDex+Len. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for uønskede hændelser af grad +3 fra PERSEUS-studiet, som forekommer hos mindst 5 % af patienterne.

Ansøger estimerer bivirkningsomkostninger på baggrund af DRG-takster, se Tabel 23.

Tabel 23. Omkostninger til uønskede hændelser anvendt i ansøgers sundhedsøkonomiske model

	DarBorLenDex [%]	BorLenDex [%]	DarLen [%]	Len [%]	Enheds-om-kostning [DKK]	Kilde
	Induktion-, HDT- og konsolideringsfasen		Vedligeholdelsesfasen			
Neutropeni	38,75	19,88	25,47	36,00	2.136	DRG 2025: 17MA98, MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Thrombocytopeni	25,93	13,26				
Febril neutropeni	8,26	9,22				
Anæmi	5,13	5,48				



	DarBorLenDex [%]	BorLenDex [%]	DarLen [%]	Len [%]	Enheds- om- kostning [DKK]	Kilde
Stomatitis	5,70	5,48			2.060	DRG 2025: 03MA98, MDC03 1- dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Pneumoni	7,12	4,03			1.330	DRG 2025: 04MA98, MDC04 1- dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Diarré	3,13	5,48	8,07	2,67	4.977	DRG 2025: 06MA11, Malabsorpti on og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag.

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

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

3.4.5 Efterfølgende behandlinger

I ansøgers sundhedsøkonomiske model inkluderes 2., 3. og 4.-linje behandling efter sygdomsprogression efter 1.-linjebehandling. Ansøger antager, at alle patienter modtager efterfølgende behandling ved progression og at den relative dosisintensitet for hvert lægemiddel inkluderet i de efterfølgende behandlingslinjer er 100 %.

Behandlingsvarigheden for 2. og 3. linje baseres på median PFS fra klinisk afprøvning af de respektive behandlingskombinationers effektivitet og sikkerhed, se Tabel 24 for en oversigt. Ved 4. linje behandling baseres behandlingsvarigheden på et gennemsnit af to scenarier præsenteret i Medicinrådets vurdering af teclistamab [12].



Tabel 24. Efterfølgende behandling anvendt i ansøgers analyse

Efterfølgende behandling	Median varighed (mdr.)	Reference	Median PFS (mdr.)	Reference
2. linje behandling				
Cilta-cel	-	-	51,6	MMY3003, 1 prior line, NR, estimated by HR
DarBorDex	23,2	DBd submission 1PL	27,0	DBd submission 1PL [13]
3. linje behandling				
DarBorDex	-	-	12,0	DarBorDex (3. Linje) POLLUX [kilde]
CarDex	6,1	ENDEAVOR study, ≥2 prior lines, estimate based on mean [14]	14,9	ENDEAVOR study, ≥2 prior lines [15]
PomBorDex	9,7	Richardson 2019 [15]	11,2	Richardson 2019 [15]
4. linje behandling				
Tec	16,6	Medicinrådet teclistamab [12]	11,3	Medicinrådet teclistamab [12]
PomDex	-		4	Miguel 2013 [16]
PomBorDex	9,7	Richardson 2019 [15]	11,2	Richardson 2019 [15]
CarDex	6,1	ENDEAVOR study, ≥2 prior lines, estimate based on mean [14]	14,9	ENDEAVOR study, ≥2 prior lines [15]

Forkortelser: Dex, Dexamethasone; Dar, Daratumumab; Car, Carfilzomib; Pom, Pomalidomide; Len, Lenalidomid; Bor, Bortezomib; Tec, Teclistamab.

Fordelingen af behandlingskombinationerne i de efterfølgende behandlingslinjer præsenteres i Tabel 25.



Tabel 25. Fordeling af patienter på efterfølgende behandlingslinjer

2. linje behandling	Fra 1.linje behandling			
	DarBorLenDex+DarLen		BorLenDex+Len	
Cilta-cel	85 %		85 %	
DarBorDex	15 %		15 %	
3. linje behandling	Fra 2. linje behandling			
	Cilta-cel		DarBorDex	
	DarBorLenDex+DarLe n	BorLenDex+Le n	DarBorLenDex+DarLe n	BorLenDex+Le n
CarDex	33,33 %	33,33 %	50 %	50 %
PomBorDe x	33,33 %	33,33 %	50 %	50 %
DarBorDex	33,33 %	33,33 %	0 %	0 %
4. linje behandling	Fra 3. linje behandling			
	CarDex	PomBorDex	DarBorDex	
Teclistama b	50 %	50 %	50 %	
PomDex	0 %	0 %	25 %	
PomBorDe x	50 %	0 %	25 %	
CarDex	0 %	50 %	0 %	

Forkortelser: Dex, Dexamethasone; Dar, Daratumumab; Car, Carfilzomib; Pom, Pomalidomide; Len, Lenalidomid; Bor, Bortezomib; Tec, Teclistamab.

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af omkostninger forbundet med efterfølgende behandling.

I Tabel 26 præsenteres lægemiddelpriiserne (SAIP) for lægemidlerne anvendt i de tre efterfølgende behandlingslinjer.



Tabel 26. Lægemiddelpriiser til efterfølgende behandling anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (Oktober, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Daratumumab	1.800 mg	1 stk.	■	Amgros
Bortezomib	2,5 mg/ml	1,4 ml	■	
Lenalidomide	10	21	■	
Dexamethasone	4 mg	100 stk.	■	
Carfilzomib	10 mg	1 stk.	■	
Pomalidomide	4	21 stk.	■	
Cilta-cel	1	1	■	
Teclistamab	30	1	■	

3.4.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 kr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

Det antages, at patienterne bruger 1 time på IV infusioner og 45 min på subkutan injektion.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger.

3.4.7 Andre omkostninger: HDT-behandling

Størstedelen af patienterne i PERSEUS-studiet modtager HDT-behandling. I DarBorLenDex+DarLen-armen er det 89,74 % og i BorLenDex+Len-armen er det 87,04 %. Ansøger inkluderer omkostninger til HDT-behandlingen i den sundhedsøkonomiske analyse og bruger DRG-taksten 2025 for 26MP24: "Kemoterapi, højdosis, m. autolog stamcellestøtte", der har en enhedsomkostning på 103.174 DKK.

Medicinrådets vurdering af andre omkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af omkostninger forbundet med HDT-behandling i hovedanalysen. Men Medicinrådet bemærker, at der i PERSEUS-studiet er en betydelig forskel i, hvor mange af patienterne på tværs af de to behandlingsarme, der modtager lægemidlet plerixafor i forbindelse med



stamcellemobilisering (40 % (134 ud af 351) i DarBorLenDex+DarLen og 22,7 % (72 ud af 347) i BorLenDex+Len).

Plerixafor er langt det dyreste middel blandt de tre mulige (cyclofosfamid, granulocyt-kolonistimulerende faktor og/eller plerixafor) anvendt i PERSEUS-studiet og i dansk klinisk praksis til stamcellemobilisering. Omkostninger til stamcellemobilisering antages at indgå i DRG-taksten for HDT-behandlingen i ansøgers model, men ved nærmere undersøgelse af DRG-taksten 26MP24 fremgår det, at mindre end 5 af forløbene brugt til at beregne taksten har indeholdt behandling med plerixafor. Derfor foretager Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor den anvendte DRG-takst i interventionsarmen stiger med enhedsprisen af plerixafor (37.219 DKK) ganget med 17,3 %-point for at afspejle det højere forbrug i interventionsarmen. Herved er der en risiko for, at omkostningerne til stamcellemobilisering dobbelttælles, men det vurderes relevant at belyse merudgiften ved det højere forbrug af plerixafor i interventionsarmen.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 27.

Tabel 27. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Fremskrivning af OS	Baseret på KM-data fra PERSEUS-studiet vælges eksponentialfordeling en til at ekstrapolere begge arme.	Baseret på digitaliseret KM-data fra Harsløf et al. (2024) for komparator. Fordelingen for intervention udledes vha. hazard ratio fra PERSEUS-studiet. Generaliseret gamma vælges for begge arme.	Afsnit 2.5.3
Fremskrivning af PFS	Baseret på KM-data fra PERSEUS-studiet vælges eksponentialfordeling en til at ekstrapolere begge arme.	Baseret på digitaliseret KM-data fra Harsløf et al. (2024) for komparator. Fordelingen for intervention udledes vha. hazard ratio fra PERSEUS-studiet. Log-logistisk vælges for begge arme.	Afsnit 2.5.4
Administrationsomkostninger	Omkostninger knyttet til behandling med daratumumab, bortezomib og bisfosforat	I de uger, hvor patienten både modtager daratumumab og bortezomib i interventionsarmen, da regnes kun administrationsomkostninger til én behandling. Ligeledes faktureres kun ét besøg, hvis der gives andre behandlinger samtidigt med bisfosforat.	Afsnit 3.4.2



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Lægemiddeldosering er og cykluslængde i induktion og konsolidering	Ansøger antager, at lenalidomid kan gives i doserne 10 mg og 15 mg i vedligeholdelsesfasen hver dag månedligt. Derudover antages der en cyklus længde af fire uger i induktions- og konsolideringsfasen, hvor lenalidomid gives i tre uger og dexamethason gives fire gange ugentligt.	I overensstemmelse med dansk klinisk praksis ændres dosen af lenalidomid til 10 mg, som gives 21 ud af 28 dage. Cykluslængden for lenalidomid, dexamethason og bortezomib ændres til 3 uger, hvor lenalidomid gives de første 14 dage, dexamethason og bortezomib dag 1, 4, 8 og 11.	
	Tilføjelse af aciclovir	Medicinrådet tilføjer aciclovir, som understøttende medicin i begge behandlingsarme i et år efter HDT-behandling	

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem DarBorLenDex+DarLen og BorLenDex+Len er ca. [REDACTED] DKK, mens den estimerede QALY-gevinst er 0,9 år (1,0 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY.

Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning ca. 1.270.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 1.440.000 DKK.

Tabel 26. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	DarBorLenDex+DarLen	BorLenDex+Len	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	73.048	57.752	15.296
Monitoreringsomkostninger	112.026	101.859	10.167
Bivirkningsomkostninger	2.921	2.270	652
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



	DarBorLenDex+DarLen	BorLenDex+Len	Forskelle
Patientomkostninger	17.190	7.570	9.620
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	8,4	7,5	1,0
Totale QALY	7,1	6,2	0,9
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår			
	Beregnet med AIP: 1.329.870		
	Beregnet med SAIP: ■		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)			
	Beregnet med AIP: 1.444.898		
	Beregnet med SAIP: ■		

Resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse er særligt drevet af forskelle i lægemiddelomkostninger og udgifter til efterfølgende behandlinger.

Lægemiddelomkostningerne varierer i høj grad med valg af ekstrapoleringsmodel for PFS. Ved ekstrapoleringer med længere tid i det progressionsfri helbredsstadie for begge behandlingsarme, vil udgifterne til lægemidler stige relativt mere for interventionen, da behandlingskombinationen for interventionen er den samme som for komparator bare med en tilføjelse af daratumumab.

Udgifterne til efterfølgende behandlinger for komparator er næsten dobbelt så høje som til intervention. Det skyldes, at patienterne opholder sig længere tid i det progredierede helbredsstadie i komparatorarmen og derfor når flere patienter at modtage 2., 3. og 4. linje behandling. Derudover er udgifterne til cilta-cel i 2. linje af stor betydning for forskellen, hvilket virker overraskende siden 95 % af patienterne i begge arme står til at modtage behandlingen i 2. linje. Selvom patienten opholder sig længere tid i det progredierede helbredsstadie i komparatorarmen, så er cilta-cel en CAR-T behandling og udgifterne faktureres derfor i begyndelsen af det progredierede helbredsstadie, hvorfor patienternes behandlingsvarighed ikke betyder noget. Forklaringen på de højere udgifter til cilta-cel i komparatorarmen skal altså forklares ved, at en højere andel af patienterne i interventionsarmen ikke når at progredierte før de dør.

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet præsenterer følsomhedsanalyser, som tager udgangspunkt i hovedanalysen, se Tabel 28.



Antagelsen om behandlingsstop med daratumumab i vedligeholdelsesfasen har en relativ stor indflydelse på den sundhedsøkonomiske analyses resultater. Hvis der ikke antages et behandlingsstop med daratumumab, så forsætter en andel af patienterne i interventionsarmen med at modtage en relativ dyr behandling, som får ICER'eren til at stige.

Medicinrådet bruger hazard ratioen mellem de to behandlingsarme for OS fra PERSEUS-studiet til at udlede forløb for intervention på baggrund af komparator. Da antagelsen om proportional hazards ikke er opfyldt mellem behandlingsarmene, varieres hazard ratioen med grænserne i konfidensintervallet. Da konfidensintervallets øvre grænse er 1,14, hvilket er ensbetydende med at interventionen ikke længere er det mest effektive lægemiddel, så giver denne følsomhedsanalyse en negativ ICER.

Ændring i nytteværdien i det progredierede helbredsstadie har begrænset betydning for analysens resultater. Selvom patienterne opholder sig længere tid i det progredierede helbredsstadie i komparatorarmen (ca. 2 år), så er forskellen ikke stor og det betyder variationen mellem nytteværdierne for vedligehold og progredierede sygdom, som anvendes i følsomhedsanalysen ikke får stor gennemslagskraft.

Tabel 28. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrement elle QALY	Inkrement elle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			0,9	■	■
24 måneders regel fordeling	I stedet for stop med daratumumab vedligehold, fortsætter 35 % af patienterne i interventionsarmen efter 24 måneder. Patienterne stopper med daratumumab vedligehold i overensstemmelse med KM-data fra PERSEUS-studiet. Alle patienter er stoppet med	I PERSEUS-studiet opnår ca. 64,8 % af patienterne i interventionsarmen vedvarende komplet respons og MRD-negativitet efter 12 måneder ved 24 måneder.	0,9	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrement elle QALY	Inkrement elle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
	daratumumab vedligehold efter ca. 48 måneder.				
Andel patienter, der modtager konsolidering	Sænke andel, der modtager konsolidering til 25 % i begge behandlingsarme	Ansøger antager, at 100 % modtager konsolidering, men i dansk praksis er det kun 25 %	0,9	■	■
DRG-takst for HDT-behandling	DRG-takst for HDT-behandling i interventionsarmen øges	Taksten øges for bedre at afspejle, at en højere andel patienter i interventionsarmen modtager plerixafor	0,9	■	■
Hazard ratio for OS (HR: 0,73. 95 % CI [0,47; 1,14])	Hazard ratioen mellem behandlingsarmene for OS sættes til den øvre grænse i konfidensintervallet	Antagelsen om proportional hazards mellem behandlingsarmene er ikke opfyldt. På trods af det bruges HR til at ulede kurven for interventionsarmen.	-0,2	■	■
	Hazard ratioen mellem behandlingsarmene for OS sættes til den nedre grænse i konfidensintervallet		2,0	■	■
Valg af fordeling til ekstrapolering af OS	Weibull i stedet for generaliseret gamma	Median overlevelse ved weibull-fordelingen er en anelse højere end generaliseret gamma og måske en mere	1,3	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrement eller QALY	Inkrement eller omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
		passende kurve til at beskrive samlet overlevelse, hvis der skal tages højde for cilta- cel i anden linje			
Nytteværdi progrederet	Nytteværdi i det progrederede helbredsstadium sættes lig med nytteværdi i vedligeholdelsesfasen	Patienterne i det progrederede helbredsstadium kan opleve flere længerevarende perioder med progressionsfri sygdom.	0,8		

Probabilistisk følsomhedsanalyse

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

Grundet den væsentlige underliggende strukturelle usikkerhed, som ses i modellen som følge af det umodne data og håndteringen af cilta-cel i 2L vurderer Medicinrådet, at det ikke er meningsfuldt at præsentere en PSA for sammenligningen af DarBorLenDex+DarLen og BorLenDex+Len.

3.7 Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Nedenfor opsummeres de væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse. Eventuelle følsomhedsanalyser fremgår af 3.6.2.



KM-data fra PERSEUS og deraf estimerede ekstrapoleringer af OS og PFS afspejler ikke dansk praksis

Ekstrapoleringerne for de to behandlingsarme i ansøgers model for OS og PFS afspejler ikke dansk klinisk praksis. De fleste kurver er for optimistiske til at afspejle nuværende forhold og hvis den mindst optimistiske kurve vælges for én arm, så er forskellen mellem de to behandlingsarme ikke i overensstemmelse med den kliniske forskel fundet i PERSEUS-studiet. Medicinrådet inkluderer KM-data for komparator baseret på en dansk klinisk database (Harsløf et al. 2024) og modellerer interventionen på baggrund af den estimerede hazard ratio fra PERSEUS-studiet.

Antagelsen om proportional hazards mellem behandlingsarmene for OS er ikke opfyldt

Test for proportional hazard (PH) mellem behandlingsarmene viser, at antagelsen om PH ikke er opfyldt ved OS. Medicinrådet ville normalt ikke benytte hazard ratioen mellem kurverne ved ekstrapolering af de to behandlingsarme, når antagelsen om PH ikke er opfyldt. Men under omstændighederne er det nødvendigt at bruge hazard ratioen for at kunne udlede forløb for interventionen på baggrund af danske data for komparator.

HR som ikke er statistisk signifikant og meget usikker for OS

Betydningen af hazard ratioens størrelse belyses ved en deterministisk følsomhedsanalyse med 95%CI.

Nytteværdi i det progredierede helbredsstadie

I det progredierede helbredsstadie er der en række effektive behandlingsmuligheder i de efterfølgende behandlingslinjer. Disse behandlingsmuligheder kan påvirke overlevelsen og livskvaliteten i forskellig grad. Det er derfor en væsentlig simplificering af modellen, at alle efterfølgende behandlingslinjer modelleres samlet i det progredierede helbredsstadie, hvor patienterne kan opleve længere perioder af stabil sygdom. Det er svært at belyse usikkerheden i modellen, men Medicinrådet foretager en følsomhedsanalyse, hvor nytteværdien i det progredierede helbredsstadie sættes lig den estimerede nytteværdi i vedligeholdelsesfasen.

Indarbejdelse af cilta-cel i 2. linje

Ansøger inkluderer omkostninger til cilta-cel i 2. linje. Men med den nuværende modelstruktur indregnes helbredseffekterne af cilta-cel ikke. En mulighed er at introducere PFS2 og nytteværdier for cilta-cel i anden linje, men da det ikke gøres, er der generelt usikkerhed forbundet med analysens resultater. En række følsomhedsanalyser foretages for at belyse mulige helbredseffekter af cilta-cel ved f.eks. at vælge weibull-fordelingen til fremskrivning af OS og en nytteværdi i det progredierede helbredsstadie på niveau med nytteværdien i vedligehold.



4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der ca. 120 patienter om året, der er kandidater til at modtage DarBorLenDex+DarLen til behandling af knoglemarvskræft for patienter, der er HDT-kandidater. Hvis DarBorLenDex+DarLen bliver anbefalet af Medicinrådet som standardbehandling, så forventes det, at 90 % af de kandiderende patienter modtager behandlingen, hvilket svarer til ca. 108 patienter. De resterende 12 patienter modtager komparator BorLenDex+Len. Ansøger vurderer, at patientantallet højst sandsynligt er overestimeret, da det vurderes, at ikke alle patienter vil modtage daratumumab i hele induktions-, konsoliderings- og vedligeholdelsesfaserne. I stedet vurderes det mere realistisk, at 75 pct. af de 120 initiale kandidater modtager daratumumab i vedligeholdelsesfasen indtil uacceptabel toksicitet, intolerance, sygdomsprogression, død eller frasigelse af behandling fra patientens side.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet estimerer, at alle 120 kandiderende patienter vil modtage kombinationen DarBorLenDex+DarLen i tilfælde af, at DarBorLenDex+DarLen anbefales.

Tabel 29. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
DarBorLenDex+DarLen	120	120	120	120	120
BorLenDex+Len	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
DarBorLenDex+DarLen	0	0	0	0	0
BorLenDex+Len	120	120	120	120	120

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af DarBorLenDex+DarLen vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5 (SAIP). Resultatet er præsenteret i Tabel 30. Der er stor usikkerhed om budgetkonsekvensanalysen, som hænger sammen med hvordan de efterfølgende behandlingslinjer og særligt cilta-cel inddrages i den sundhedsøkonomiske model. Samtidig er en tidshorisont på 5 år ikke retvisende, da behandlingerne fortsætter ud over denne periode.



Tabel 30. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

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



5. Referencer

1. Harsløf M, Chanchiri I, Silkjær T, Frølund UC, Teodorescu EM, Nielsen KB, et al. Nationwide implementation of lenalidomide maintenance in multiple myeloma: A retrospective, real-world study. *EJHaem*. 2024;5(2):316–24.
2. Dansk Myelomatose Database. Dansk Myelomatose Database Årsrapport 2023 [internet]. [citeret 27. februar 2025]. Tilgængelig fra: <https://test25.rm.dk/siteassets/de-kliniske-kvalitetsdatabaser/databaser/myelomatose/aarsrapporter/damyda-aarsrapport-2023.pdf>
3. 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.
4. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2017. 2017;[Danish].
5. medicinrådets-beh-vejl-vedr-lægemidler-til-behandling-af-knoglemarvskræft-version-1-3-adlegacy.
6. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):e328–46.
7. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Quach H, Ho PJ, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2024;390(4):301–13.
8. Medicinrådet. Bilag til Medicinrådets anbefaling vedr. daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason til behandling af patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som ikke er kandidater til autolog stamcelletransplantation [internet]. 2022. Tilgængelig fra: <https://filer.medicinraadet.dk/media/jyvhrmii/bilag-til-medicin%C3%A5dets-anbefaling-vedr-daralendex-til-myelomatose-vers-1-0-x.pdf>
9. NICE. Daratumumab with lenalidomide and dexamethasone for untreated multiple myeloma when a stem cell transplant is unsuitable [internet]. 2023. Rapport nr.: TA917. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta917/resources/daratumumab-with-lenalidomide-and-dexamethasone-for-untreated-multiple-myeloma-when-a-stem-cell-transplant-is-unsuitable-pdf-82615492176325>
10. NICE. Daratumumab in combination for untreated multiple myeloma when a stem cell transplant is suitable [internet]. 2022. Rapport nr.: TA763. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta763/resources/daratumumab-in-combination-for-untreated-multiple-myeloma-when-a-stem-cell-transplant-is-suitable-pdf-82611434224069>
11. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;95(6):683–90.



12. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. teclistamab til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som har fået mindst tre tidligere behandlingslinjer. [internet]. 2024. Tilgængelig fra: <https://filer.medicinraadet.dk/media/2plk3ijp/medicinradets-anbefaling-vedr-teclistamab-til-knoglemarvskraeft-vers-1-0x.pdf>
13. NICE. Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma [internet]. 2023. Rapport nr.: TA897. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta897/resources/daratumumab-with-bortezomib-and-dexamethasone-for-previously-treated-multiple-myeloma-pdf-82613799123397>
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. 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.
16. Miguel JS, 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.



6. Sammensætning af fagudvalg

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



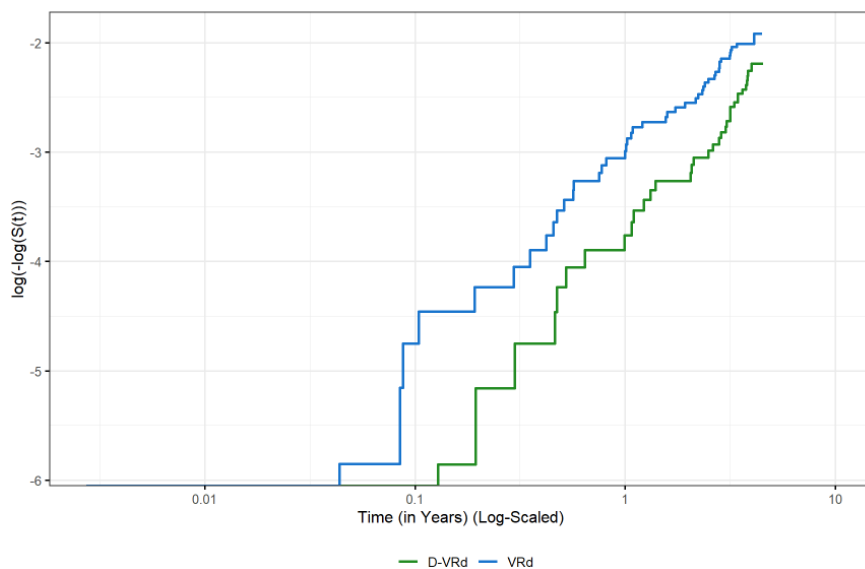
7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	19. november 2025	Godkendt af Medicinrådet.



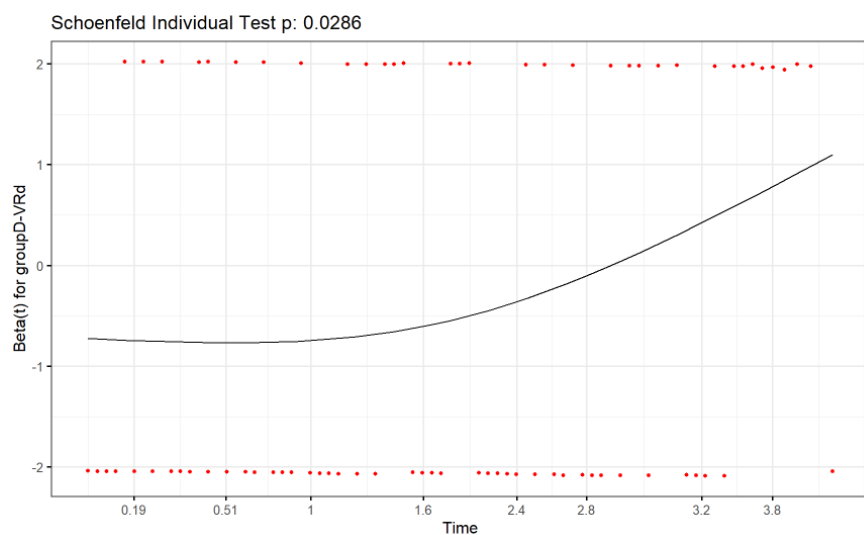
8. Bilag

8.1 Vurdering af antagelse om proportionale hazards for OS



Figur 1. Log-kumulative hazard plot for samlet overlevelse

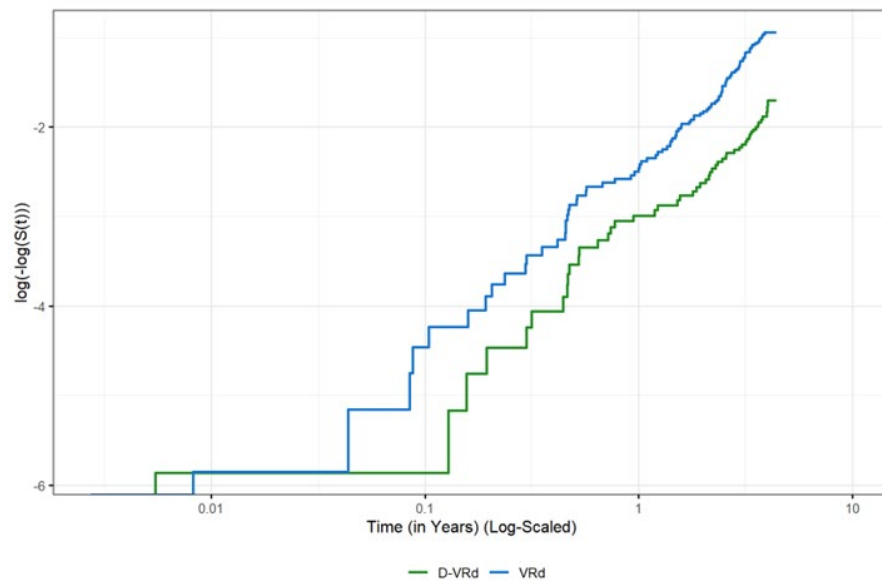
Forkortelse: D-VRd, Daratumumab i kombination med bortezomib, lenalidomid og dexamethasone; VRd, Bortezomib i kombination med lenalidomid og dexamethasone.



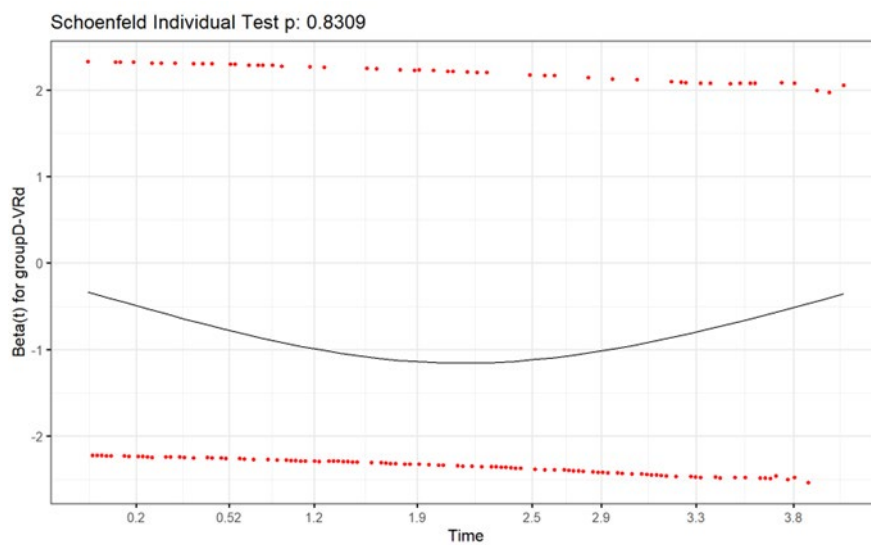
Figur 2. Schoenfeld residual plot for samlet overlevelse



8.2 Vurdering af antagelse om proportionale hazards for PFS



Figur 3. Log-kumulative hazard plot for progressionsfri overlevelse



Figur 4. Schoenfeld residual plot for progressionsfri overlevelse



8.3 Besvarelsesrater for EQ-5D-5L og EQ-5D VAS i PERSEUS

Tabel 31. Besvarelsesrater for EQ-5D-5L for DarBorLenDex+DarLen

Tidspunkt	HRQoL population, n	Mangler, n (%)	Forventes at svare*, n	Besvarelser*, n (%)
	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter "at risk" ved tidspunkt X	Antal besvarelser (% af patienter, der forventes at svare)
Baseline	355	20 (6%)	355	335 (94%)
Cyklus 3 Dag 1	355	26 (7%)	344	329 (96%)
PreHDT	355	49 (14%)	336	306 (91%)
Cyklus 5 Dag1	355	55 (15%)	321	300 (93%)
Vedligehold Cyklus 1 Dag 1	355	61 (17%)	322	294 (91%)
Vedligehold Cyklus 4 Dag 1	355	75 (21%)	316	280 (89%)
Vedligehold Cyklus 7 Dag 1	355	74 (21%)	314	281 (89%)
Vedligehold Cyklus 10 Dag 1	355	77 (22%)	313	278 (89%)
Vedligehold Cyklus 13 Dag 1	355	68 (19%)	309	287 (93%)
Vedligehold Cyklus 16 Dag 1	355	83 (23%)	304	272 (89%)
Vedligehold Cyklus 19 Dag 1	355	87 (25%)	299	268 (90%)
Vedligehold Cyklus 22 Dag 1	355	106 (30%)	295	249 (84%)
Vedligehold Cyklus 25 Dag 1	355	126 (35%)	284	229 (81%)
Vedligehold Cyklus 28 Dag 1	355	124 (35%)	279	231 (83%)



Tidspunkt	HRQoL population, n	Mangler, n (%)	Forventes at svare*, n	Besvarelser*, n (%)
Vedligehold Cyklus 31 Dag 1	355	137 (39%)	271	218 (80%)
Vedligehold Cyklus 34 Dag 1	355	158 (45%)	254	197 (78%)
Vedligehold Cyklus 37 Dag 1	355	213 (60%)	218	142 (65%)
Vedligehold Cyklus 40 Dag 1	355	256 (72%)	140	99 (71%)
Vedligehold Cyklus 43 Dag 1	355	332 (94%)	43	23 (53%)
Vedligehold Cyklus 46 Dag 1	355	346 (97%)	11	9 (82%)
Vedligehold Cyklus 49 Dag 1	355	353 (99%)	2	2 (100%)
Afslutning af behandling	355	305 (86%)	76	50 (66%)
Opfølgning pre- PD Besøg 1	355	355 (100%)	0	0
Opfølgning pre- PD Besøg 2	355	353 (99%)	2	2 (100%)
Opfølgning pre- PD Besøg 3	355	354 (100%)	3	1 (33%)
Opfølgning pre- PD Besøg 4	355	352 (99%)	5	3 (60%)
Opfølgning post- PD Besøg 1	355	340 (96%)	26	15 (58%)
Opfølgning post- PD Besøg 2	355	343 (97%)	21	12 (57%)
Opfølgning post- PD Besøg 3	355	346 (97%)	17	9 (53%)
Opfølgning post- PD Besøg 4	355	350 (99%)	14	5 (36%)



Tidspunkt	HRQoL population, n	Mangler, n (%)	Forventes at svare*, n	Besvarelser*, n (%)
Opfølgning post-PD Besøg 5	355	348 (98%)	10	7 (70%)
Opfølgning post-PD Besøg 6	355	350 (99%)	8	5 (63%)
Opfølgning post-PD Besøg 7	355	351 (99%)	6	4 (67%)
Opfølgning post-PD Besøg 8	355	352 (99%)	4	3 (75%)
Opfølgning post-PD Besøg 9	355	353 (99%)	3	2 (67%)
Opfølgning post-PD Besøg 10	355	355 (100%)	2	0 (0%)
Opfølgning post-PD Besøg 11	355	355 (100%)	1	0 (0%)
Opfølgning post-PD Besøg 12	355	355 (100%)	0	0
Opfølgning post-PD Besøg 13	355	355 (100%)	0	0

Forkortelser: HRQoL, health-related quality of life; PD, progredieret sygdom

Noter: * Besvarelser er defineret som antal besvarelser modtaget som andel af antal besvarelser forventet. Besvarelserne er forventet fra alle patienter, der modtog den tildelte behandling ved hvert besøg, eller som var forventet for alle patienter, der stadig deltog i studiet ved pre-PD besøget.

Tabel 32. Besvarelsesandele for EQ-5D-5L for BorLenDex+Len

Tidspunkt	HRQoL population, n	Mangler, n (%)	Forventes at svare*, n	Besvarelser*, n (%)
	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter "at risk" ved tidspunkt X	Antal besvarelser (% af patienter, der forventes at svare)
Baseline	354	21 (6%)	354	333 (94%)
Cyklus 3 Dag 1	354	30 (8%)	338	324 (96%)
PreHDT	354	56 (16%)	320	298 (93%)
Cyklus 5 Dag1	354	69 (19%)	305	285 (93%)



Tidspunkt	HRQoL population, n	Mangler, n (%)	Forventes at svare*, n	Besvarelser*, n (%)
Vedligehold Cyklus 1 Dag 1	354	76 (21%)	301	278 (92%)
Vedligehold Cyklus 4 Dag 1	354	81 (23%)	290	273 (94%)
Vedligehold Cyklus 7 Dag 1	354	103 (29%)	275	251 (91%)
Vedligehold Cyklus 10 Dag 1	354	118 (33%)	266	236 (89%)
Vedligehold Cyklus 13 Dag 1	354	135 (38%)	254	219 (86%)
Vedligehold Cyklus 16 Dag 1	354	148 (42%)	245	206 (84%)
Vedligehold Cyklus 19 Dag 1	354	157 (44%)	234	197 (84%)
Vedligehold Cyklus 22 Dag 1	354	161 (45%)	221	193 (87%)
Vedligehold Cyklus 25 Dag 1	354	180 (51%)	207	174 (84%)
Vedligehold Cyklus 28 Dag 1	354	203 (57%)	196	151 (77%)
Vedligehold Cyklus 31 Dag 1	354	208 (59%)	183	146 (80%)
Vedligehold Cyklus 34 Dag 1	354	230 (65%)	164	124 (76%)
Vedligehold Cyklus 37 Dag 1	354	264 (75%)	129	90 (70%)
Vedligehold Cyklus 40 Dag 1	354	294 (83%)	80	60 (75%)
Vedligehold Cyklus 43 Dag 1	354	330 (93%)	32	24 (75%)
Vedligehold Cyklus 46 Dag 1	354	348 (98%)	6	6 (100%)



Tidspunkt	HRQoL population, n	Mangler, n (%)	Forventes at svare*, n	Besvarelser*, n (%)
Vedligehold Cyklus 49 Dag 1	354	354 (100%)	1	0 (0%)
Afslutning af behandling	354	241 (68%)	172	113 (66%)
Opfølgning pre- PD Besøg 1	354	354 (100%)	2	0 (0%)
Opfølgning pre- PD Besøg 2	354	348 (98%)	10	6 (60%)
Opfølgning pre- PD Besøg 3	354	346 (98%)	18	8 (44%)
Opfølgning pre- PD Besøg 4	354	347 (98%)	19	7 (37%)
Opfølgning post- PD Besøg 1	354	315 (89%)	82	39 (48%)
Opfølgning post- PD Besøg 2	354	325 (92%)	72	29 (40%)
Opfølgning post- PD Besøg 3	354	330 (93%)	58	24 (41%)
Opfølgning post- PD Besøg 4	354	335 (95%)	45	19 (42%)
Opfølgning post- PD Besøg 5	354	338 (95%)	35	16 (46%)
Opfølgning post- PD Besøg 6	354	340 (96%)	28	14 (50%)
Opfølgning post- PD Besøg 7	354	345 (97%)	19	9 (47%)
Opfølgning post- PD Besøg 8	354	348 (98%)	16	6 (38%)
Opfølgning post- PD Besøg 9	354	351 (99%)	13	3 (23%)
Opfølgning post- PD Besøg 10	354	352 (99%)	9	2 (22%)



Tidspunkt	HRQoL population, n	Mangler, n (%)	Forventes at svare*, n	Besvarelser*, n (%)
Opfølgning post-PD Besøg 11	354	352 (99%)	8	2 (25%)
Opfølgning post-PD Besøg 12	354	353 (100%)	3	1 (33%)
Opfølgning post-PD Besøg 13	354	354 (100%)	1	0 (0%)

Forkortelser: HRQoL, health-related quality of life; PD, progredieret sygdom

Noter: * Besvarelser er defineret som antal besvarelser modtaget som andel af antal besvarelser forventet. Besvarelserne er forventet fra alle patienter, der modtog den tildelte behandling ved hvert besøg, eller som var forventet for alle patienter, der stadig deltog i studiet ved pre-PD besøget.

8.4 Regressionskoefficienter helbredrelateret livskvalitet

Tabel 33. Estimerede regressionskoefficienter anvendt til at udlede stadi- og behandlingsfasespecifikke nytteværdier

Koefficienter	Estimat	Konfidensinterval	p-værdi
Konstant (progredieret)	0.8165	0.7974 – 0.8356	<0.001
Centreret baseline	0.33116	0.2732 – 0.3499	<0.001
HDT – progressionsfri	-0.0032	-0.0492 – -0.0429	0.893
Konsolidering – progressionsfri	0.0062	-0.0134 – 0.0259	0.534
Induktion – progressionsfri	-0.0114	-0.0291 – 0.0062	0.204
Vedligehold – progressionsfri	0.0393	0.0221 – 0.0565	<0.001



8.5 Ekstrapolering af digitaliseret KM-data for samlet overlevelse fra Harsløf et al. (2024)

Tabel 34. Informationskriterier

Fordeling	AIC	BIC
Ekspontential	488,45	492,35
Log-logistisk	487,79	495,59
Weibull	487,19	494,98
Log-normal	493,93	501,72
Gompertz	483,37	491,16
Gamma	487,69	495,48
Generaliseret-gamma	488,6	500,31

8.6 Ekstrapolering af digitaliseret KM-data for progressionsfri overlevelse fra Harsløf et al. (2024)

Tabel 35. Informationskriterier

Fordeling	AIC	BIC
Ekspontential	1270,80	1274,70
Log-logistisk	1262,50	1270,29
Weibull	1263,44	1271,23
Log-normal	1270,31	1278,11
Gompertz	1267,53	1275,32
Gamma	1263,21	1271,00
Generaliseret-gamma	1265,21	1276,90

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk