Medicinrådet

Medicinrådets vurdering af decitabin + cedazuridin i kombination med venetoclax til behandling af akut myeloid leukæmi (AML)



Version 1.0

Dokumentoplysninger	
Godkendt	25. november 2026
Ikrafttrædelsesdato	25. november 2026
Dokumentnummer	251442
Versionsnummer	1.0

Sagsoplysninger	
Lægemiddel	Decitabin + cedazuridin (INAQOVI)
Indikation	Voksne patienter med nylig diagnosticeret akut myeloid leukæmi (AML), der ikke er egnede til behandling med standard induktionskemoterapi.
Lægemiddelfirma	Otsuka Pharma Scandinavia AB
ATC-kode	L01BC58

Sagsbehandling	
Proces	18-ugers proces
Anmodning modtaget fra ansøger	13. februar 2026
Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden	22. juli 2026
Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden	16. oktober 2026
Rådets anbefaling	25. november 2026
Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)	18 uger (90 arbejdsdage)
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende akut leukæmi

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 26. november 2026

Opsummering

Om Medicinrådets vurdering
Medicinrådet har vurderet decitabin + cedazuridin (DEC-C) i kombination med venetoclax (VEN) til behandling af ældre eller skrøbelige voksne patienter med nylig diagnosticeret akut myeloid leukæmi (AML), der ikke er egnede til behandling med intensiv kurativ induktionskemoterapi.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed og omkostninger og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Otsuka Pharma Scandinavia AB (Otsuka).

Akut myeloid leukæmi (AML)
Akut myeloid leukæmi (AML) er en akut og livstruende form for blodkræft. Symptomerne på AML er bl.a. træthed, hjertebanken, hovedpine, svimmelhed, vejrtrækningsbesvær, infektioner og øget blødningstendens [1]. Sygdommen har et hurtigt udviklingsforløb og en lav overlevelse sammenlignet med andre typer af leukæmi [2]. 5-årsoverlevelsen for hele AML-patientgruppen i Danmark er under 30 % [1,3]. AML rammer oftest ældre personer over 50 år (median alder ved diagnose er 68 år [4]), og i Danmark diagnosticeres ca. 300 nye tilfælde pr. år [5]. Heraf er der årligt ca. 100 patienter, som ikke er egnede til kurativ behandling med intensiv kemoterapi, som følge af alder og skrøbelighed, men som kandiderer til førstelinjebehandling med VEN i kombination med et hypomethylerende lægemiddel (nuværende behandling er azacitidin (AZA)).

Decitabin + cedazuridin i kombination med venetoclax (DEC-C + VEN)
Decitabin + cedazuridin (DEC-C) er en fast kombination af et hypomethylerende lægemiddel og et stof, der hæmmer nedbrydningen af decitabin i tarmen og leveren, så behandlingen kan gives oralt. Venetoclax (VEN) hæmmer det anti-apoptotiske BCL-2-protein og fremmer dermed leukæmicellernes celledød. DEC-C gives som én tablet dagligt de første fem dage i hver 28-dages behandlingscyklus. VEN gives oralt med opdosering de første tre dage og derefter i en dosis, der tilpasses individuelt den enkelte patient i klinisk praksis. Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Nuværende behandling i Danmark
Den nuværende førstelinjebehandling i Danmark til patienter med nyligt diagnosticeret AML, som ikke er egnede til intensiv kemoterapi, er azacitidin (AZA) i kombination med VEN. Behandlingen har siden 2024 været anbefalet af Medicinrådet til denne patientgruppe. AZA gives subkutant med 100 mg/m² i fem dage i hver 28-dages behandlingscyklus, mens VEN gives oralt og i dansk klinisk praksis typisk anvendes i 14-21 dage pr. cyklus. Ved respons kan behandlingsvarigheden med VEN reduceres til syv dage.

Det bør bemærkes, at VEN i de kliniske studier, som ligger til grund for denne vurdering, blev administreret mere intensivt end i nuværende dansk klinisk praksis. Den mindre intensive VEN-behandling i dansk praksis afspejler den kliniske erfaring med håndtering af VEN-relateret myelosuppression. Ved en eventuel anbefaling af DEC-C + VEN forventes VEN fortsat doseret efter nuværende dansk klinisk praksis. Dette er også afspejlet i den sundhedsøkonomiske analyse.

Behandlingen har til formål at opnå remission og forlænge overlevelsen, men er for langt de fleste patienter ikke helbredende.

Patientgruppen omfatter ældre og ofte skrøbelige patienter med AML, der ikke er egnede til intensiv standard induktionskemoterapi. For disse patienter har behandlingsbyrde, behov for fremmøde på hospital og mulighed for at opretholde en så normal hverdag som muligt stor betydning for deres livskvalitet.

DEC-C i kombination med VEN giver mulighed for et fuldt oralt behandlingsregime sammenlignet med den nuværende behandling med AZA + VEN, hvor AZA administreres subkutant. Den orale administration kan reducere behovet for gentagne hospitalsbesøg og gøre det lettere for patienterne at modtage behandling i eller tæt på eget hjem. Der foreligger dog ikke direkte dokumentation for, at den ændrede administrationsform medfører en forbedring af patienternes helbredsrelaterede livskvalitet sammenlignet med AZA + VEN.

Effekt og sikkerhed

Vurderingen er baseret på to studier: ASCERTAIN-V, et enkeltarmet fase I/II-studie af DEC-C + VEN, og VIALE-A, et randomiseret fase III-studie, hvor AZA + VEN blev sammenlignet med AZA + placebo. Da ASCERTAIN-V ikke havde en kontrolarm, er behandlingerne sammenlignet i en uforankret matching-adjusted indirect comparison (MAIC), hvor individuelle baselinekarakteristika fra ASCERTAIN-V blev vægtet efter udvalgte prognostiske faktorer og faktorer, der kan påvirke behandlingseffekten, så de matchede AZA + VEN-armen I VIALE-A. Den effektive stikprøvestørrelse blev reduceret fra 101 til 56 patienter efter vægtningen.

Median samlet overlevelse (OS) var 15,5 måneder for DEC-C + VEN i ASCERTAIN-V og 14,7 måneder for AZA + VEN i VIALE-A. Ved 17,5 måneder var forskellen i restricted mean survival 0,70 måneder (95 % KI: -1,07 til 2,47) i den MAIC-vægtede sammenligning. Kaplan-Meier-kurverne lå generelt tæt gennem størstedelen af opfølgningsperioden. Medicinrådet vurderer derfor, at behandlingerne er sammenlignelige på OS-effekt, da sammenligningen hverken påviser en klinisk relevant eller statistisk signifikant forskel i OS.

Komplet remission (CR) blev opnået hos ca. 47 % i ASCERTAIN-V og ca. 37 % i VIALE-A. Den indirekte sammenligning viste ingen statistisk signifikante forskelle mellem behandlingerne for CR, CR med delvis hæmatologisk restitution (CRh) eller CR med inkomplet hæmatologisk restitution (CRi). Medicinrådet vurderer samlet, at de foreliggende data ikke påviser væsentlige forskelle i respons.

Næsten alle patienter oplevede bivirkninger. Alvorlige bivirkninger forekom hos ca. 84 % med DEC-C + VEN og ca. 83 % med AZA + VEN. Bivirkninger af grad 3 eller højere forekom hos ca. 98 % og 99 %. Bivirkninger i form af hæmatologiske toksisitet var hyppigst i begge studier. Forekomsten af neutropeni, febril neutropeni og trombocytopeni var numerisk lavere i ASCERTAIN-V, men forskellene skal fortolkes med forsigtighed på grund af forskelle i studiedesign, opfølgningstid og særligt forskelle i håndteringen af behandlingsrelateret myelosuppression, herunder anvendelse af vækstfaktorer og tidligere dosisjustering af venetoclax.

Medicinrådet vurderer samlet, at sikkerhedsprofilerne overordnet er sammenlignelige.

Der foreligger ikke en direkte sammenligning af livskvalitetsdata, da HRQoL ikke blev indsamlet i ASCERTAIN-V. Det er derfor usikkert, om der er forskelle i HRQoL mellem behandlingerne. Ud fra en klinisk vurdering kan den orale behandling med DEC-C + VEN dog have praktiske fordele sammenlignet med AZA + VEN, herunder færre hospitalsbesøg, mindre transporttid og mindre belastning for patienter, pårørende og sundhedspersonale. Derudover undgås lokale reaktioner på injektionsstedet, som kan forekomme ved subkutan behandling med AZA.

Det bør samtidig bemærkes, at omkring 60 % af patienterne kan selvadministrere AZA subkutant i hjemmet efter den første behandlingscyklus, hvorved behovet for hospitalsbesøg reduceres betydeligt for en stor del af patienterne. På baggrund af de foreliggende datagrundlag kan Medicinrådet ikke konkludere, om der er forskelle i HRQoL mellem behandlingerne. Medicinrådet bemærker dog, at den perorale administration af DEC-C + VEN kan udgøre en klinisk fordel sammenlignet med subkutan behandling med AZA + VEN, blandt andet som følge af færre hospitalsbesøg, mindre transportbehov og fravær af lokale reaktioner på injektionsstedet.

Datagrundlaget er behæftet med usikkerhed, fordi sammenligningen bygger på en indirekte sammenligning mellem et enkeltarmet studie, og interventionsarmen fra en RCT, baseret på en uforankret MAIC-analyse. Studierne havde forskellig opfølgningstid og forskellige patientkarakteristika, men forskelle blev håndteret ved en justeret MAIC-analyse. Vægtningen i MAIC-analysen reducerede den effektive stikprøvestørrelse fra 101 til 56 patienter. På trods af usikkerhederne i det foreliggende datagrundlag vurderes behandlingerne samlet set at være ligeværdige på OS, respons og sikkerhed.

Omkostninger
Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse er en omkostningsminimeringsanalyse (OMA), som estimerer de inkrementelle omkostninger ved brug af DEC-C + VEN sammenlignet med AZA + VEN til behandling af AML.

Medicinrådet forventer, at behandlingsvarigheden er ens for de to behandlinger, og anvender den observerede behandlingsvarighed fra ASCERTAIN-V som grundlag for fremskrivning af behandlingsvarigheden (ToT). Den gennemsnitlige behandlingsvarighed er 12 måneder (1,0 år), svarende til ca. 13 behandlingscyklusser.

Tidshorisonten i analysen er 10 år. Der fremskrives ikke udover 10 år, da tidshorisonten vurderes tilstrækkelig til at opfange alle relevante forskelle i omkostninger mellem DEC-C + VEN og AZA + VEN.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem DEC-C + VEN og AZA + VEN er ca. [redacted] DKK. Resultaterne er præsenteret i Tabel A. Resultatet er primært drevet af højere lægemiddelomkostninger for DEC-C + VEN, som delvist opvejes af lavere administrations- og patientomkostninger.

Valg af parametrisk fordeling til fremskrivning af behandlingsvarighed er en væsentlig usikkerhed. Benyttes en log-normal fordeling frem for en eksponentiel-fordeling, øges de inkrementelle omkostninger til ca. [redacted] DKK. Der er desuden usikkerhed forbundet med andelen af patienter, der kan selvadministrere AZA. I hovedanalysen antages denne andel at være 60 %. Hvis det i stedet antages, at 20 % af patienterne kan selvadministrere AZA, reduceres de inkrementelle omkostninger til ca. [redacted] DKK pr. behandlingsforløb. Resultatet er robust over for anvendelsen af en mikrobaseret tilgang til opgørelse af administrationsomkostningerne for AZA.

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

	DEC-C + VEN	AZA + VEN	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Indholdsfortegnelse

1. Baggrund 12
1.1 Om vurderingen 12
1.2 Akut myeloid leukæmi (AML) 12
1.3 Decitabin + cedazuridin i kombination med venetoclax (DEC-C + VEN) 13
1.4 Nuværende behandling 14

2. Sundhedsøkonomisk model 16
2.1 Analysetype 16
2.2 Modeltype og modelstruktur 16
2.3 Grundantagelser 16

3. Effekt og sikkerhed 17
3.1 Litteratursøgning 17
3.2 Kliniske studier 18
3.2.1 ASCERTAIN-V 19
3.2.2 VIALE-A 19
3.3 Population, intervention, komparator og effektmål 20
3.3.1 Population 22
3.3.2 Intervention 25
3.3.3 Komparator 26
3.3.4 Efterfølgende behandling 27
3.3.5 Effektmål 28
3.4 Sammenligning af effekt 29
3.4.1 Analysemetode 29
3.4.2 Oversigt over effektestimater 31
3.4.3 Samlet overlevelse (OS) 32
3.4.4 Respons (CR, CR+CRh og CR+CRi) 35
3.5 Sammenligning af sikkerhed 36
3.6 Helbredsrelateret livskvalitet 39
3.7 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed 40

4. Fremskrivning af patientbevægelser 41
4.1 Fremskrivning ved brug af parametriske ekstrapolationsmodeller 41
4.1.1 Fremskrivning af behandlingsvarighed 41

5. Omkostninger 44
5.1 Lægemiddelomkostninger 44
5.1.1 Lægemiddelomkostninger til intervention og komparator 44
5.1.2 Administrationsomkostninger til intervention og komparator 46
5.2 Hospitalsomkostninger 47
5.2.1 Omkostninger til behandlingsmonitorering 47
5.3 Patientomkostninger 49

6. Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse 50

7. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse 51
7.1 Resultat af Medicinrådets analyse 51
7.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser 52

8. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse 54

Referencer 55

9. Sammensætning af fagudvalg 57

10. Versionslog 58

11. Bilag 59
11.1 In- og eksklusionkriterier i ASCERTAIN-V og VIALE-A-studierne 59
11.2 Beskrivelse af dosisreduktion i ASCERTAIN-V-studiet: 63
11.3 Beskrivelse af dosisreduktion i VIALE-A-studiet 64
11.4 subgruppeanalyse af komplet responsrate i ASCERTAIN-V 67

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 overførbarhed 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 58.

Begreber og forkortelser

AE:	Uønsket hændelse (*Adverse Event*)
AIP:	*Apotekernes indkøbspris*
AML:	*Akut myeloid leukæmi*
ANC:	Absolut neutrofiltal (*Absolute Neutrophil Count*)
AZA + VEN:	*Azacitidin + venetoclax*
BSA:	Kropsoverflade *(Body Surface Area)*
CR:	*Complete Response/remission*
CRh:	Komplet remission med delvis hæmatologisk restitution
CRi:	Komplet remission med inkomplet hæmatologisk restitution
DCO:	Data cut-off
DEC-C + VEN:	Decitabin + cedazuridin + venetoclax
DoR:	*Duration of Response*
DRG:	Diagnose-relateret gruppe
ECOG PS:	*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*
EFS:	*Event-Free Survival*
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur *(European Medicines Agency)*
EPAR:	*European Public Assessment Report*
ESS:	*Effektiv stikprøvestørrelse (Effective Sample Size)*
HMA:	Hypomethylerende lægemiddel *(Hypomethylating Agent)*
HR:	*Hazard Ratio*
HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet *(Health-Related Quality of Life)*
IPD:	Individuelle patientdata (*Individual Patient Data*)
KI:	Konfidensinterval
KRL:	Kommunernes og Regionernes Løndatakontor

MAIC:	*Matching-Adjusted Indirect Comparison*
MRC:	Myelodysplasirelaterede forandringer (*Myelodysplasia-Related Changes*)
OMA:	Omkostningsminimeringsanalyse
OR:	*Odds Ratio*
OS:	*Overall Survival*
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål *(Population, Intervention, Comparator and Outcome)*
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse (*Probabilistic Sensitivity Analysis*)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie *(Randomised Controlled Trial)*
RDI:	Relativ dosisintensitet *(Relative Dose Intensity)*
RMST:	*Restricted Mean Survival Time*
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (*Serious Adverse Event*)
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SiC:	Standard induktionskemoterapi *(Standard induction Chemotherapy)*
TEAEs	*Treatment-Emergent Adverse Events*
ToT:	*Time on Treatment*
TtR:	*Time to Response*

1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet decitabin + cedazuridin i kombination med venetoclax (DEC-C + VEN) til behandling af voksne patienter med nyligt diagnosticeret akut myeloid leukæmi (AML), der ikke er egnede til behandling med intensiv kurativ induktionskemoterapi (herefter Standard induktionskemoterapi, SiC).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed og omkostninger, og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Otsuka Pharma Scandinavia AB (Otsuka).

Otsuka fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 19. juni 2026.

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

1.2 Akut myeloid leukæmi (AML)

Akut myeloid leukæmi (AML) er en akut og livstruende form for blodkræft. Ved AML fortrænger de umodne blodceller (leukæmiceller) de normale knoglemarvsceller, hvilket fører til akut knoglemarvssvigt inkl. anæmi, mangel på hvide blodlegemer og trombocytopeni (lavt blodpladetal). Efterfølgende trænger leukæmicellerne fra knoglemarven over i blodbanen og evt. ind i organer [6]. AML er en heterogen sygdom med forskellige molekylærgenetiske forandringer, herunder både kromosomændringer og punktmutationer i bestemte gener, hvilket har betydning for prognosen [7]. Samtidig har sygdommen et hurtigt udviklingsforløb og er forbundet med lav overlevelse sammenlignet med andre typer af leukæmi [2]. 5-årsoverlevelsen for hele AML-patientgruppen i Danmark er steget de seneste 25 år, men er samlet set stadig under 40 % [8]. AML rammer oftest personer over 50 år, med en median alder ved diagnosetidspunktet på 68 år. I Danmark diagnosticeres ca. 300 nye tilfælde om året [5,9,10].

Symptomerne på AML er bl.a. træthed (fatigue), hjertebanken, hovedpine, svimmelhed, vejrtrækningsbesvær, alvorlige livstruende infektioner, der kræver indlæggelse, og øget blødningstendens [1], hvilket påvirker patienternes livskvalitet. Derudover har patienter med AML øget risiko for angst og depression i forbindelse med diagnosen og den efterfølgende behandling [11].

I Danmark behandles patienter med AML efter fire overordnede behandlingsprincipper:

a) Intensiv behandling med kurativt sigte, typisk induktionskemoterapi efterfulgt af konsoliderende kemoterapi og eventuelt allogen stamcelletransplantation.

b) Semi-intensiv behandling med et hypomethylerende lægemiddel (Hypomethylating Agent - HMA) i kombination med VEN med god chance for remission og forlænget overlevelse. Denne vurdering omhandler denne patientgruppe som udgør ca. 100 patienter om året.
c) Lav-intensiv behandling, herunder lavdosis cytarabin eller HMA monoterapi, hvor behandlingen har til formål at opnå sygdomskontrol, men ikke varig helbredelse.
d) Understøttende behandling, som eneste behandlingstilbud hos patienter, der ikke vurderes egnede til sygdomsrettet behandling.

Patienter, der modtager semi-intensiv eller lav-intensiv behandling, udvikler ofte indlæggelseskrævende febril neutropeni samt anæmi og trombocytopeni. Anæmi og trombocytopeni medfører for næsten alle patienterne et behov for behandling med blodprodukter og kan betyde, at patienten bliver afhængig af blodtransfusioner. Hyppige transfusioner kan resultere i nedsat livskvalitet pga. de hyppige hospitalsbesøg, transfusionsprocedurer og dertil associerede bivirkninger.

Patienter med AML, der ikke er egnede til standard induktionskemoterapi, er ofte ældre og har samtidig sygdom eller nedsat funktionsevne, som kan gøre et intensivt behandlingsforløb særligt belastende. For denne patientgruppe er det derfor ikke alene behandlingens effekt, men også behandlingsbyrden og muligheden for at bevare en så selvstændig hverdag som muligt, der har stor betydning [12].

1.3 Decitabin + cedazuridin i kombination med venetoclax (DEC-C + VEN)

INAQOVI (decitabin 35 mg/cedazuridin 100 mg, DEC-C) er godkendt i kombination med venetoclax (VEN) til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret akut myeloid leukæmi (AML), som ikke er egnede til standard induktionskemoterapi. Indikationsudvidelsen blev godkendt af EMA den 19. juni 2026.

DEC-C består af decitabin, som er en HMA, og cedazuridin, som hæmmer nedbrydningen af decitabin i tarmen og leveren og dermed muliggør oral administration. VEN er en selektiv hæmmer af BCL-2-proteinet, som fremmer apoptose af leukæmiceller. Kombinationen af en HMA og VEN har til formål at øge den antileukæmiske effekt ved at kombinere epigenetisk behandling med hæmning af kræftcellernes overlevelsessignaler.

Den anbefalede dosis af DEC-C er én tablet dagligt på dag 1-5 i hver 28-dages behandlingscyklus. VEN gives som peroral og dosis optitreres (100 mg, 200 mg og 400 mg på dag 1-3) efterfulgt af 400 mg dagligt i hver 28-dages behandlingscyklus. VEN er et velkendt lægemiddel til behandling af patienter med AML, og dosering vil forvente at følge nuværende dansk klinisk praksis, som beskrevet i afsnit 1.4 (patienterne behandles typisk i 14-21 dage). Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

DEC-C er ikke et nyt aktivt lægemiddel, men en oral formulering af decitabin. EMA har tidligere (2012) godkendt intravenøs decitabin som monoterapi til voksne patienter med ny diagnosticeret AML, som ikke er egnede til SiC [13]. Ansøger, Otsuka Pharma Scandinavia AB (Otsuka), har tidligere ansøgt om oral DEC-C + VEN til patienter med AML som ikke tåler behandling med intensiv kemoterapi eller azacitidin i kombination med venetoclax (AZA + VEN). Ansøgningen blev trukket fra Medicinrådets vurderingsproces i 2024, og lægemidlet har derfor ikke tidligere været vurderet eller anbefalet af Medicinrådet.

Forventet patientantal

Baseret på opgørelse fra Dansk Akut Leukæmi Database og kliniske eksperter, vurderes ca. 100 patienter at modtage semi-intensiv kombinationsbehandling med et hypomethylerende middel (HMA) og VEN om året [10]. Af disse vurderes ca. 95 % at være egnede til behandling med DEC-C + VEN. Ansøger antager et gradvist patientoptag ved introduktion af DEC-C + VEN, således at 70 patienter påbegynder behandling i år 1. Fra år 2 og frem antages 95 nye patienter årligt at påbegynde behandling. Tabel 1 viser det forventede patientoptag pr. år.

Tabel 1: Forventet antal patienter og patientoptag ved implementering af interventionen

År	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Forventet antal patienter*	95	95	95	95	95
Patientoptag**	70 (74 %)	95 (100 %)	95 (100 %)	95 (100 %)	95 (100 %)

* Antal nye patienter i Danmark, som er egnede til behandling med DEC-C + VEN

1.4 Nuværende behandling

Nuværende førstelinjebehandling i dansk klinisk praksis for patienter med nydiagnosticeret AML, som ikke vurderes egnede til intensiv kemoterapi, består af behandling med azacitidin i kombination med venetoclax (AZA + VEN). Behandlingen anvendes som førstelinjebehandling til patienter, der på baggrund af patientrelaterede og sygdomsrelaterede faktorer ikke er egnede til intensiv kemoterapi [14].

Behandlingen anvendes som semi-intensiv behandling og har siden 2024 været anbefalet af Medicinrådet til denne patientgruppe. I Danmark diagnosticeres ca. 300 nye tilfælde om året [5,9,10], hvoraf ca. 100 modtager førstelinjebehandling med AZA + VEN [10].

Patienter vurderes uegnede til SiC i tilfælde af høj alder, komorbiditet, nedsat performancestatus eller ved en samlet vurdering af, at risikoen for behandlingsrelateret toksicitet overstiger den forventede gevinst ved intensiv behandling [14]. Patienter, der modtager semi-intensiv behandling med AZA + VEN, behandles primært mhp. at opnå remission og forlænge overlevelsen. For de fleste patienter er behandlingen ikke kurativ, men hos enkelte patienter kan opnået remission muliggøre efterfølgende allogen stamcelletransplantation med kurativt sigte.

En mindre andel af patienter (ca. 5%), som ikke er egnede til intensiv kemoterapi, vurderes samtidig ikke egnede til behandling med AZA + VEN på grund af skrøbelighed, komorbiditet eller bivirkningsrisiko. Disse patienter kan behandles med lav-intensiv behandling, herunder azacitidin-monoterapi (parenteralt), decitabin-monoterapi (parenteralt), lavdosis cytarabin eller hydroxyurea, alternativt med understøttende behandling (transfusionsbehandling, infektionsprofylakse og palliativ symptomlindring) alene [14].

AZA tilhører samme lægemiddelklasse (HMA) som DEC-C og anvendes i kombination med VEN som nuværende standardbehandling til den vurderede patientgruppe.

AZA + VEN gives i 28-dages behandlingscyklusser. I dansk klinisk praksis doseres AZA subkutant med 100 mg/m² i fem dage. VEN opstartes med dosisoptrapning over tre dage (100 mg, 200 mg og 400 mg) og gives herefter primært i 14-21 dage pr. behandlingscyklus. Ved opnået remission kan VEN-varigheden reduceres til 7 dage for at begrænse hæmatologisk toksicitet. Behandlingsvarighed og dosismodifikationer tilpasses individuelt på baggrund af sygdoms- og patientrelaterede faktorer [14].

Det bør bemærkes, at VEN i de kliniske studier, som ligger til grund for vurderingen, blev administreret mere intensivt end i nuværende dansk klinisk praksis. Dette afspejler den øgede kliniske erfaring med håndtering af VEN-relateret myelosuppression. Ved en eventuel anbefaling af DEC-C + VEN forventes VEN fortsat doseret efter nuværende dansk klinisk praksis. Denne dosering er ligeledes afspejlet i den sundhedsøkonomiske analyse. For en nærmere beskrivelse af behandlingsregimer og dosisjusteringer henvises til afsnit 3.3.2.

Samtidig behandling med CYP3A4-hæmmere, herunder azolbaseret svampeprofylakse, er hyppig ved AZA + VEN-behandling og nødvendiggør dosisreduktion af VEN. Ved moderate CYP3A4-hæmmere reduceres VEN dosis typisk til 200 mg dagligt, mens stærke CYP3A4-hæmmere kan medføre reduktion til 100 mg dagligt eller lavere. Svampeprofylakse med CYP3a4-hæmmere gives profylaktisk i første behandlingsserie.

En væsentlig forskel mellem DEC-C + VEN og den nuværende behandling med AZA + VEN, er administrationsformen. DEC-C + VEN administreres udelukkende peroralt, mens AZA administreres subkutant. En fuldt oral behandling kan reducere behovet for regelmæssige fremmøder på hospitalet, hvilket kan mindske den tidsmæssige og logistiske belastning for patienterne samt reducere arbejdstid for sundhedspersonalet for den enkelte patient. Dette kan være særligt relevant for patienter med nedsat funktionsevne, begrænset mobilitet eller lang transporttid til behandlingsstedet. Tilsvarende kan færre fremmøder mindske belastningen for pårørende, som ofte bidrager med støtte til transport og praktik. Derudover vil patienter undgå hudgener ved indstikstedet efter AZA-behandling i form af rødme, induration, ømhed, kløe, som kan være udtalt og vedvarende, hæmatomer og i sjældnere tilfælde sår inkl. steril nekrose og ulceration.

Der foreligger imidlertid ikke direkte evidens for, at den orale administration af DEC-C + VEN fører til forbedret helbredsrelateret livskvalitet sammenlignet med behandling med AZA (afsnit 3.6). De potentielle patientmæssige fordele er derfor primært relateret til den praktiske organisering af behandlingen og den forventede reduktion i behandlingsbyrde frem for dokumenterede forskelle i patientrapporterede effektmål.

2. Sundhedsøkonomisk model

2.1 Analysetype

Ansøgers indsendte sundhedsøkonomiske analyse er en omkostningsminimeringsanalyse (OMA), da ansøger på baggrund af en indirekte sammenligning vurderer, at DEC-C + VEN og AZA + VEN er ligeværdige behandlinger til voksne patienter med AML.

Medicinrådets vurdering og valg af analysetype
Medicinrådet anvender ansøgers valg af analysetype, da der på baggrund af det tilgængelige datagrundlag ikke er identificeret væsentlige forskelle i effekt (afsnit 3.4), og da behandlingerne samlet set vurderes at være ligeværdige mht. HRQoL og sikkerhed (afsnit 3.5 og 3.6).

2.2 Modeltype og modelstruktur

Da ansøger på baggrund af en indirekte sammenligning vurderer, at DEC-C + VEN og AZA + VEN er ligeværdige behandlinger til voksne patienter med AML (afsnit 2.1), modelleres der ikke forskelle i effekt mellem behandlingerne. Det antages desuden, at monitorering og efterfølgende behandling er identiske efter behandlingsophør, hvorfor der i analysen alene er inkluderet behandlingsomkostninger til DEC-C + VEN og AZA + VEN. Behandlingsomkostningerne modelleres via forløbsdata for behandlingsvarighed (se afsnit 4.1.1).

Medicinrådets vurdering af modeltype og modelstruktur
Medicinrådet vurderer, at den valgte modeltype og modelstruktur er relevante.

2.3 Grundantagelser

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv. Ansøger anvender en tidshorisont på 24 uger, svarende til seks behandlingscyklusser (afsnit 4.1.1), da ansøger vurderer, at denne tidshorisont er tilstrækkelig til at opfange alle relevante forskelle i omkostninger mellem de to behandlingsarme. Cykluslængden er 28 dage, svarende til én behandlingscyklus.

Medicinrådets vurdering af grundantagelser
Medicinrådet vurderer, at nogle patienter i dansk klinisk praksis modtager behandling i mere end seks behandlingscyklusser. Derfor anvendes en tidshorisont på 10 år, svarende til den maksimale behandlingsvarighed (afsnit 4.1.1), således at alle relevante omkostningsforskelle mellem behandlingsarmene opfanges.

3. Effekt og sikkerhed

3.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning mhp. at identificere relevante studier til den indirekte sammenligning mellem DEC-C + VEN og nuværende behandling: AZA + VEN. Medicinrådet vurderer, at litteratursøgningen er egnet til at identificere det relevante evidensgrundlag.

3.2 Kliniske studier

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

Tabel 2. Oversigt over kliniske studier anvendt i sammenligningen

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgningstid	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
ASCERTAIN-V [NCT04657081]	Voksne patienter med nydiagnosticeret AML, som er 75 år eller ældre, eller som har komorbiditeter, der udelukker anvendelse af SiC.	Oralt administreret DEC-C (35 mg decitabin og 100 mg cedazuridin) på dag 1-5 i hver 28-dages behandlingscyklus i kombination med venetoclax 400 mg én gang dagligt.	-	CR (primære effektmål i fase IIb) OS, CR + CRh, CR + CRi, TtR, DoR, sikkerhed ((TEAEs) samt farmakokinetiske parametre* Median opfølgningstid: 11,2 mdr.	Ikke relevant
VIALE-A [NCT02993523]	Behandlingsnaive AML-patienter, der ikke er egnede til behandling med intensiv kemoterapi pga. komorbiditet, for høj alder (> 75 år) eller begge dele	Azacitidin 75 mg/m² dagligt på dag 1-7 i hver 28-dages behandlingscyklus i kombination med venetoclax 400 mg én gang dagligt.	Azacitidin 75 mg/m² dagligt på dag 1-7 i hver 28-dages behandlingscyklus i kombination med placebo i venetoclax regime.	OS (primære effektmål) CR, CR + CRh, CR + CRi), sikkerhed, EFS, HRQoL (Global Health Status samt Fatique), transfusionsuafhængighed (post baseline) Median opfølgningstid: 20,5 mdr. (interval: 0-30,7 mdr.)	Ikke relevant

Forkortelser: CR = Complete Response/remission , OS = Overall survival, CR + CRi = Komplet remission med inkomplet hæmatologisk restitution, CR+ CRh = Komplet remission eller komplet remission med delvis hæmatologisk restitution, TEAEs = treatment-emergent adverse events, TtR = Time to Response, DoR = Duration of Response EFS = Event-free Survival, SiC = Standard induktionskemoterapi ; ** Omfatter bl.a. AUC_{0-24} (arealet under koncentrationskurven fra 0-24 timer), AUC_{0-8} (arealet under koncentrationskurven fra 0-8 timer), $AUC_{0-\infty}$ (arealet under koncentrationskurven fra 0 til uendelig), Cmax (maksimal plasmakoncentration), Cmin (minimal plasmakoncentration), Tmax (tid til maksimal plasmakoncentration) og T½ (eliminationshalveringstid).

3.2.1 ASCERTAIN-V

ASCERTAIN-V er et multicenter fase I/II-studie uden kontrolarm af DEC-C + VEN. Studiet bestod af en fase I-del og en fase II-del, som omfattede fase IIA og fase IIB, med tre separate formål (Tabel 3).

Tabel 3. Faseinddelt formål i ASCERTAIN-V-studiet

Fase	Formål
Fase I	Dosiseskalering, sikkerhed og fastlæggelse af anbefalet dosis
Fase IIA	Ekspansion af sikkerheds- og effektdata ved anbefalet dosis
Fase IIB	Primær effektkohorte til vurdering af klinisk effekt og sikkerhed

Studiet inkluderede i alt 189 voksne patienter med nydiagnosticeret AML, som enten var 75 år eller ældre eller havde komorbiditeter, der gjorde dem uegnede til SiC [15].

Primære inklusionskriterier: Voksne patienter (≥ 18 år) med nydiagnosticeret AML, som var uegnede til SiC på grund af alder (≥ 75 år) eller komorbiditet. ECOG PS 0-3 var tilladt i fase IIB.

Primære eksklusionskriterier: Aktiv CNS-leukæmi, alvorligt nedsat lever- eller nyrefunktion, ukontrolleret infektion, tidligere behandling med HMA eller VEN samt tilstande, der forhindrede oral behandling.

For fuld beskrivelse af in- og eksklusionkriterier for ASCERTAIN-V-studiet henvises til Bilag 12.1

Medmindre andet er angivet, rapporteres der i denne vurdering resultater fra fase IIB-kohorten (n=101), da fase IIB udgjorde den pivotale del af ASCERTAIN-V og havde komplet remission (CR) som primært endepunkt.

Patienterne blev inkluderet mellem november 2021 og marts 2024. Ved data cut-off den 30. september 2024 var den mediane opfølgningstid 11,2 måneder. Alle patienter i fase IIB modtog mindst én dosis behandling med DEC-C + VEN [15].

Det primære endepunkt i fase IIB var komplet remission (complete response, CR). [16].

3.2.2 VIALE-A

VIALE-A er et multicenter, fase III, randomiseret, dobbeltblindet studie, som sammenlignede AZA + VEN (n=286) med placebo + AZA (n=145) hos behandlingsnaive voksne patienter med AML, der ikke var egnede til intensiv kemoterapi på grund af alder (≥ 75 år), komorbiditet eller en kombination heraf [4].

Primære inklusionskriterier: Voksne patienter (≥ 18 år) med nydiagnosticeret AML, som var uegnede til intensiv induktionskemoterapi på grund af alder (≥ 75 år) eller komorbiditet. ECOG PS 0-2 var tilladt hos patienter ≥ 75 år og ECOG PS 0-3 hos patienter 18-74 år.

Primære eksklusionskriterier: Tidligere behandling med HMA eller VEN, favorable cytogenetiske risikoforandringer, akut promyelocytleukæmi, aktiv CNS-leukæmi, ukontrolleret infektion samt tilstande, der forhindrede oral behandling.

Medmindre andet er angivet, rapporteres der i denne vurdering kun resultater fra interventionsarmen (AZA + VEN; n=286), da denne arm anvendes som komparator i den indirekte sammenligning med ASCERTAIN-V.

Ved data cut-off var den mediane opfølgningstid 20,5 måneder (interval 0-30,7 måneder). Den mediane behandlingstid var 7,6 måneder (interval <0,1-30,7) i AZA + VEN-armen og 4,3 måneder (interval 0,1-24,0) i placebo + AZA-armen. Ved data cut-off var henholdsvis 77 patienter (27 %) i AZA + VEN-armen og 18 patienter (12 %) i placebo + AZA-armen fortsat i behandling. Det mediane antal behandlingscyklusser var 7 (interval 1-30) i AZA + VEN-armen og 4,5 (interval 1-26) i placebo + AZA-armen [4].

3.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Vurderingen vedrører behandlingsnaive AML-patienter, der ikke er egnede til behandling med intensiv kemoterapi. Population, intervention, komparator og effektmål er præsenteret i Tabel 4.

Tabel 4. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Voksne patienter (≥ 18 år) med nydiagnosticeret AML, som er uegnede til intensiv induktionskemoterapi på grund af alder (≥ 75 år) eller komorbiditet (ECOG PS 0-2 hos patienter ≥ 75 år og ECOG PS 0-3 hos patienter 18-74 år.)	*Fra DMCGs guidelines (beskrivelse af semi-intensiv behandling):* AML-patienter der på baggrund af patientrelaterede- og sygdomsrelaterede faktorer ikke er egnede til intensiv kemoterapi.	Samme population som i sammenligning af klinisk effekt og sikkerhed.
Intervention	DEC-C + VEN Se dosering i afsnit 3.3.2.	Ved anbefaling forventes doseringen af DEC-C at være i overensstemmelse med ASCERTAIN-V. VEN blev i både ASCERTAIN-V og VIALE-A administreret mere intensivt end i nuværende dansk klinisk praksis, hvor behandlingsvarigheden ofte reduceres på grund af VEN-relateret myelosuppression.	For DEC-C anvendes samme dosis som i ASCERTAIN-V (RDI 93 %). For VEN anvendes en RDI på 75 % i første cyklus og 50 % i efterfølgende cyklusser for at afspejle dansk klinisk praksis. Se afsnit 5.1.
Komparator	AZA + VEN Se dosering i afsnit 3.3.3.	AZA-doseringen svarer til dansk klinisk praksis. VEN blev administreret mere intensivt end i nuværende dansk klinisk praksis, hvor behandlingsvarigheden ofte reduceres på grund af VEN-relateret myelosuppression	Samme dosis som i dansk klinisk praksis. Se afsnit 5.1.
Effektmål	OS, CR, Composite response (CR+CRh og CR+CRi) og sikkerhed	De nævnte effekt- og sikkerhedsdata er inddraget i vurderingen.	Behandlingsvarighed (ToT) fra ASCERTIN-V. Se afsnit 4.

Note: RDI = relativ dosisintensitet. I ASCERTAIN-V blev dosisintensiteten beregnet som den kumulative modtagne dosis divideret med det planlagte antal behandlingsdage. Forkortelser: AML = akut myeloid leukæmi; CR = komplet remission; CRh = komplet remission med delvis hæmatologisk restitution; CRi = komplet remission med inkomplet hæmatologisk restitution; DMCG = Danske Multidisciplinære Cancer Grupper, ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HMA = hypomethylerende lægemiddel (Hypomethylating Agent); OS = samlet overlevelse (Overall Survival); ToT = behandlingsvarighed (Time on Treatment).

3.3.1 Population

Vurderingen vedrører voksne patienter (≥ 18 år) med nydiagnosticeret AML, som vurderet ud fra patientrelaterede- og sygdomsrelaterede faktorer, ikke er egnede til SiC. I både ASCERTAIN-V-studiet og VIALE-A-studiet er dette kategoriseret som enten alder (≥ 75 år) eller mindst én komorbiditet for voksne mellem 18 og 74 år (forenligt med en ECOG Performance Status på 2-3). I begge studier skal deltagerne have en forventet levetid på mere end 3 måneder. Karakteristik for studiepopulationen for begge studier er beskrevet i Tabel 5.

Tabel 5. Patientkarakteristika for ASCERTAIN-V og VIALE-A

Karakteristika	ASCERTAIN-V DEC-C + VEN Fase IIB (n=101)	VIALE-A AZA + VEN (n=286)
Alder (år)		
Gennemsnit (SD)	77,8 (5,0)	75,6 (6,1)
Median (IQR)	78 (6)	76 (NR)
< 75 år	18,8 %	39 %
≥ 75 år	81,2 %	61 %
Køn		
Kvinder	39,6 %	40 %
Mænd	60,4 %	60 %
Etnisk oprindelse		
Asiatisk	6,9 %	23 %
Sort/Afrikansk-amerikansk	3,0 %	1 %
Hvid	80,2 %	76 %
Anden, ukendt eller ikke rapporteret	9,9 %	0 %
MRC-status		
Positiv MRC-status	56,4 %	32 %
Cytogenetisk risiko		
Ugunstig (adverse)	29,7 %	36 %

Karakteristika	ASCERTAIN-V DEC-C + VEN Fase IIB (n=101)	VIALE-A AZA + VEN (n=286)
Intermediær	33,7 %	64 %
Favorabel	31,7 %	0 %
Test mislykkedes/manglende data	5,0 %	NR
ECOG Performance Status		
ECOG 0-1	78,2 %	55 %
ECOG 2-3	20,8 %	45 %
Manglende data	1,0 %	NR
Genetiske mutationer		
IDH1/IDH2	25,7 %	25 %
TP53	22,8 %	23 %
NPM1	14,8 %	17 %
FLT3-ITD	12,9 %	NR
FLT3-TKD	4,0 %	NR
FLT3-ITD/TKD	14,8 %	14 %
KRAS	12,9 %	NR
NRAS	16,8 %	NR
KRAS/NRAS	23,8 %	NR
DDX41	3,0 %	NR
Knoglemarvsblaster		
Gennemsnitlig andel (SD)	45,3 % (23,3)	NR
<30 %	34,6 %	30 %
≥30 %	64,4 %	70 %
Manglende data	1,0 %	NR

Karakteristika	ASCERTAIN-V DEC-C + VEN Fase IIB (n=101)	VIALE-A AZA + VEN (n=286)
Samtidig behandling med CYP3A-hæmmere		
Stærk CYP3A-hæmmer	72,3 %	7,7 %
Moderat CYP3A-hæmmer	6,9 %	14,3 %
Enhver CYP3A-hæmmer	74,3 %	22,0 %

Note: CR = komplet remission; CRh = komplet remission med delvis hæmatologisk restitution; CRi = komplet remission med inkomplet hæmatologisk restitution; ECOG PS = *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; HMA = hypomethylerende lægemiddel (*Hypomethylating Agent*); OS = samlet overlevelse (*Overall Survival*); RDI = relativ dosisintensitet; ToT = behandlingsvarighed (*Time on Treatment*).

En større andel af patienterne i ASCERTAIN-V var 75 år eller ældre sammenlignet med VIALE-A (81 % vs. 61 %). I ASCERTAIN-V-studiet havde patienterne hyppigere positiv MRC-status og modtog oftere samtidig behandling med CYP3A-hæmmere. Omvendt havde VIALE-A en større andel patienter med ECOG-performancestatus 2-3. Derudover omfattede ASCERTAIN-V patienter med favorable cytogenetiske risikoforhold, mens disse ikke indgik i VIALE-A. Flere af disse forskelle er adresseret gennem MAIC-justeringen (se afsnit 3.4.1). De rapporterede genetiske mutationer (TP53, IDH1/2 og NPM1) samt andelen af patienter med ≥ 30 % knoglemarvsblaster var derimod sammenlignelige mellem studierne.

Medicinrådets vurdering af population

Sammenlignelighed med dansk klinisk praksis

Medicinrådet vurderer at patientpopulationen i ASCERTAIN-V (fase 2b) og VIALE-A svarer overordnet til den patientgruppe, som i dansk klinisk praksis vurderes uegnet til intensiv kemoterapi. I modsætning til klinisk praksis, hvor vurderingen beror på en samlet individuel vurdering, var uegnethed til intensiv kemoterapi i studierne foruddefineret i form af kriterier for alder, komorbiditet, organfunktion og performancestatus. Den relativt høje medianalder i studierne vurderes at afspejle den ældre og mere skrøbelige patientgruppe, der typisk ikke er egnede til intensiv kemoterapi.

AZA-doseringen i VIALE-A vurderes overordnet at være sammenlignelig med dansk klinisk praksis, hvor AZA typisk administreres subkutant i 5-7 dage pr. behandlingscyklus. VEN administreres derimod generelt i kortere perioder i dansk klinisk praksis (typisk 14-21 dage pr. behandlingscyklus, senere 7 dage ved remission) end i begge studier, hvor VEN protokollært blev administreret i op til 28 dage pr. cyklus. Dette afspejler den kliniske erfaring med håndtering af VEN-relateret myelosuppression (hæmatotoksicitet) i form af neutropeni, trombocytopeni og anæmi.

I ASCERTAIN-V blev der indført en protokolændring før fase IIB, som muliggjorde tidligere knoglemarvsundersøgelser og tidligere reduktion eller pausering af VEN ved dokumenteret blast-clearance. Denne håndtering ligger tættere på nuværende dansk klinisk praksis end den oprindelige doseringsstrategi i VIALE-A og kan have påvirket forekomsten af hæmatologiske bivirkninger.

Angående sikkerhedspopulationen bemærkes det, at ansøger har valgt at inkludere hele ASCERTAIN-V-populationen (fase I, fase IIA og fase IIB), mens effektvurderingen udelukkende er baseret på fase IIB. Studiefaserne havde forskellige formål, populationsstørrelser og opfølgningstider, og behandlingsalgoritmen blev justeret mellem faserne med henblik på at reducere behandlingsrelateret myelosuppression. Sikkerhedsestimater fra de tidlige studiefaser vurderes derfor ikke nødvendigvis at være repræsentative for den endelige behandlingsstrategi. Medicinrådet vurderer, at sikkerhedsprofilen i fase IIB er mest relevant ved sammenligning med VIALE-A og har derfor valgt at fokusere sikkerhedsvurderingen på fase IIB-populationen.

Sammenlignelighed mellem studier:
Medicinrådet vurderer, at administrationen af VEN, som indgår i begge behandlingsregimer, overordnet er sammenlignelig mellem studierne. Studierne adskilte sig imidlertid i håndteringen af VEN-relateret myelosuppression, idet ASCERTAIN-V tillod tidligere reduktion eller pausering af VEN efter dokumenteret blast-clearance, mens VIALE-A primært anvendte behandlingsophold og reduktion af VEN-varigheden til 21 dage ved vedvarende cytopenier. Denne forskel i behandlingsstrategi kan have bidraget til den lavere forekomst af hæmatotoksisitet og behandlingsophør observeret i ASCERTAIN-V (se afsnit 3.5).

3.3.2 Intervention

I ASCERTAIN-V-studiet, fase IIB blev DEC-C administreres som en fast kombinationstablet indeholdende 35 mg decitabin og 100 mg cedazuridin dagligt i fem dage i hver 28-dages behandlingscyklus. VEN blev givet i kombination med både DEC-C (intervention-ASCERTAIN-V-studiet) og AZA (komparator-VIALE-A-studiet) og administreres efter samme grundlæggende optrapningsregime i ASCERTAIN-V og VIALE-A: fra 100-400 mg inden for tre dage og derefter 400 mg pr. dag i alle 28 dage i hver cyklus. Begge studier tilsigtede kontinuerlig behandling med VEN gennem størstedelen af den 28 dage lange behandlingscyklus.

Behandlingen blev administreret indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller tilbagetrækning af samtykke. Det mediane antal behandlingscyklusser var fire (interval: 1-15 cyklusser) og den mediane varighed af DEC-C-behandling var 5,5 måneder (interval: 0,2-17,2) i fase IIB. I ASCERTAIN-V blev dosisjusteringer af DEC-C og VEN primært håndteret ved behandlingspauser (reduktion af antallet af behandlingsdage).

Ved toksicitet, særligt myelosuppression, kunne behandling med både DEC-C og VEN pauseres eller den efterfølgende behandlingscyklus udsættes, indtil hæmatologisk restitution var opnået. I fase IIB blev det desuden tilladt at reducere behandlingsvarigheden af både DEC-C og VEN hos patienter med dokumenteret blast-clearance i knoglemarven (<5 % blaster). Den efterfølgende behandling blev herefter

tilpasset ud fra knoglemarvsrespons og hastigheden af den hæmatologiske restitution. Ved vedvarende neutropeni blev anvendelse af G-CSF anbefalet.

Denne håndtering af cytopenier ligger tættere på nuværende dansk klinisk praksis end de oprindelige VEN-regimer med op til 28 behandlingsdage pr. cyklus, men patienter i ASCERTAIN-V modtog fortsat generelt VEN i længere perioder end det, som typisk anvendes i dansk klinisk praksis.

I studiets fase IIB blev der rapporteret en dosisreduktion pga. bivirkninger på 13,9 % og en behandlingsophør pga. bivirkninger på 8,9 %. Ansøger har oplyst en samlet RDI for fase IIB på 92,9 % for DEC-C og 71,9 % for VEN. Dosisintensiteten blev beregnet som den kumulative modtagne dosis divideret med det planlagte antal behandlingsdage. Et flowchart for dosisreduktion i ASCERTAIN-V fase IIB kan ses i bilag 12.2.

Medicinrådets vurdering af intervention
Medicinrådet vurderer, at behandlingsprincippet er sammenligneligt med nuværende dansk klinisk praksis, hvor behandling med et HMA i kombination med VEN udgør standardbehandlingen til denne patientgruppe. Den væsentligste forskel mellem intervention og komparator er derfor valget af HMA (DEC-C vs. AZA) samt administrationsvejen, idet DEC-C administreres peroralt, mens AZA administreres subkutant.

Behandlingspauser er ikke modelleret særskilt i den sundhedsøkonomiske analyse, da der ikke foreligger detaljerede data herom efter behandlingscyklus 1 og 2 i ASCERTAIN-V. Medicinrådet finder derfor, at den oplyste RDI for DEC-C på 92,9 % er et rimeligt udtryk for de behandlingspauser, som kan forekomme i dansk klinisk praksis. Tilsvarende vurderer Medicinrådet, at en RDI på 75 % for VEN i første behandlingscyklus og 50 % i efterfølgende cyklusser er relevant, da det afspejler klinisk praksis med henholdsvis 21 og 14 behandlingsdage pr. 28-dages cyklus (se beskrivelse i afsnit 5.1).

3.3.3 Komparator

VIALE-A-studiet ligger til grund for den nuværende danske standardbehandling med AZA + VEN. VEN blev administreret oralt med dosisoptrapning på 100 mg dag 1, 200 mg dag 2 og 400 mg dagligt fra dag 3-28 i hver 28-dages behandlingscyklus. AZA blev administreret subkutant eller intravenøst i dosis 75 mg/m² dag 1-7 i hver 28-dages behandlingscyklus.

Ved vedvarende cytopenier kunne den næste behandlingscyklus udsættes, og VEN kunne pauseres indtil hæmatologisk restitution. Fra cyklus 3 kunne varigheden af VEN reduceres fra 28 til 21 dage pr. 28-dages cyklus hos patienter med fortsatte cytopenier. Ved forsinket hæmatologisk restitution kunne AZA dosisreduceres fra cyklus fire. Ved samtidig behandling med moderate eller stærke CYP3A-hæmmere blev VEN dosis reduceret fra 400 mg til henholdsvis 200 mg og 50 mg dagligt iht. protokollen. For en detaljeret beskrivelse af procedure for dosisreduktion ved cytopeni samt ved samtidig brug af CYP3A-hæmmere, se bilag 12.3. Patienterne i VIALE-A modtog generelt VEN i længere perioder end det, der typisk anvendes i nuværende dansk klinisk praksis, hvor behandlingsvarigheden ofte reduceres som følge af erfaringer med VEN-relateret myelosuppression [14].

Patienter med neutropeni (neutrofilniveau < 500/µL) kunne modtage profylaktisk svampebehandling med CYP3A-hæmmere. Ved samtidig behandling med moderate eller stærke CYP3A-hæmmere blev VEN dosis reduceret iht. protokollen. I de første to behandlingscyklusser modtog 14 % af patienterne i interventionsarmen og 12 % af patienterne i kontrolarmen moderate CYP3A-hæmmere, mens henholdsvis 8 % og 9 % modtog stærke CYP3A-hæmmere [17].

Behandlingsvarighed var indtil progression, uacceptabel toksicitet eller tilbagetrækning af samtykke. Den mediane behandlingsvarighed var 6,4 måneder. I studiet blev der rapporteret dosisreduktion pga. bivirkninger på 3 % og behandlingsophør pga. bivirkninger på 24 %. Herudover blev der også rapporteret en behandlingspauser (72 %) og reduktion fra 28 dage til 21 dage med VEN (24 %). RDI for VEN var ca. 72 %, hvilket afspejler dosisreduktioner og behandlingspauser under studiet.

Medicinrådets vurdering af komparator
Medicinrådet vurderer, at AZA doseres subkutant med 100 mg/m² i fem dage i hver 28-dages behandlingscyklus i dansk klinisk praksis svarende til Medicinrådets tidligere vurdering [18]. Medicinrådet bemærker, at den rapporterede RDI for VEN i VIALE-A svarer til den observerede RDI i ASCERTAIN-V. Medicinrådet vurderer dog, at en RDI på 75 % i første behandlingscyklus og 50 % i efterfølgende cyklusser er mest repræsentativ for dansk klinisk praksis i begge behandlingsarme, da det afspejler klinisk praksis med henholdsvis 21 og 14 behandlingsdage pr. 28-dages cyklus (se beskrivelse i afsnit 5.1).

ASCERTAIN-V tillod tidligere reduktion eller pausering af VEN efter dokumenteret blast-clearance. Dette kan have medført forskelle i den samlede eksponering for VEN i VIALE-A sammenlignet med ASCERTAIN-V, men omfanget heraf kan ikke kvantificeres på baggrund af de tilgængelige data.

Medicinrådet vurderer derudover, at den kliniske håndtering af samtidig behandling med CYP3A-hæmmere overordnet er sammenlignelig mellem intervention og komparator, idet VEN dosisjusteres efter samme principper ved samtidig behandling med stærke eller moderate CYP3A-hæmmere. Der var imidlertid betydelige forskelle i andelen af patienter, der modtog CYP3A-hæmmere i de to studier (74 % vs. 22 %). Dette kan afspejle ændringer i klinisk praksis, herunder mere udbredt anvendelse af antifungal profylakse, og bidrager til usikkerheden omkring sammenligneligheden mellem studiepopulationerne. Da dosisreduktion ved samtidig behandling med CYP3A-hæmmere har til formål at kompensere for den øgede VEN-eksponering, som CYP3A-hæmmeren medfører, afspejler forskellen i CYP3A-hæmmerbrug ikke forskelle i behandlingseffekt.

3.3.4 Efterfølgende behandling

Der rapporteres kun begrænsede data om efterfølgende behandlinger i de to studier. I ASCERTAIN-V gennemgik 12 patienter allogen stamcelletransplantation efter en median på fire behandlingscyklusser. Der foreligger ikke systematiske data om øvrige efterfølgende AML-behandlinger i hverken ASCERTAIN-V eller VIALE-A, hvorfor betydningen af efterfølgende behandlinger for overlevelsesresultaterne ikke kan vurderes. Omkring 40 % af patienterne opnåede ikke erytrocyt-

transfusionsuafhængighed i begge studier, hvilket understøtter, at en betydelig andel af patienterne fortsat havde behov for understøttende eller palliativ behandling.

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandling
Der er ikke defineret nogen standardbehandling efter førstelinjebehandling med HMA + VEN i dansk klinisk praksis. Efterfølgende behandling vil typisk bestå af lav-intensiv behandling (bl.a. lavdosis cytarabin eller HMA monoterapi) eller understøttende/palliativ behandling som beskrevet i afsnit 1.4, primært transfusionsbehandling, infektionsprofylakse og symptomlindrende behandling, afhængigt af patientens tilstand og sygdomsforløb [14]. Medicinrådet vurderer, at der ikke forventes forskelle i efterfølgende behandling mellem behandlingsarmene.

3.3.5 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for samlet overlevelse (overall survival, OS), komplet remission (complete response, CR), komplet remission eller komplet remission med delvis hæmatologisk restitution (CR + CRh), komplet remission eller komplet remission med inkomplet hæmatologisk restitution (CR + CRi) samt sikkerhed.

Tabel 6 giver en oversigt over de effekt- og sikkerhedsparametre, der indgår i den indirekte sammenligning.

Tabel 6. Oversigt over de effekt- og sikkerhedsparametre

Effektmål	Opfølgningstid	Definition
Samlet overlevelse (OS)		**ASCERTAIN-V**: Tid fra første dosis studiebehandling til død uanset årsag. **VIALE-A**: Tid fra randomisering til død uanset årsag.
Komplet remission (CR)	**ASCERTAIN-V:** Median opfølgningstid 11,2 måneder	Andelen af patienter med komplet remission (CR): Knoglemarv med < 5 % blaster, ingen tegn på sygdom samt fuld hæmatologisk restitution: trombocyttal >100 × 10^9/L og absolut neutrofiltal (ANC) >1,0 × 10^9/L.
Komplet remission eller delvis hæmatologisk restitution (CR + CRh)	**VIALE-A:** Median opfølgningstid 20,5 måneder	Opfylder kriterierne for CR bortset fra, at blodtallene kun er delvist restitueret: trombocyttal > 50 × 10^9/L og ANC > 0,5 × 10^9/L.
Komplet remission eller inkomplet hæmatologisk restitution (CR + CRi)		Opfylder kriterierne for CR bortset fra, at enten ANC ≤ 1,0 × 10^9/L eller trombocyttal ≤ 100 × 10^9/L.
Sikkerhed		De sikkerhedsparametre, der indgår i den indirekte sammenligning, er beskrevet i afsnit 3.5 og Tabel 10. Liste over uønskede hændelser

Den mediane opfølgningstid var 11,2 måneder i ASCERTAIN-V og 20,5 måneder i VIALE-A.

Medicinrådets vurdering af effektmål
Definitionerne af effektmål var sammenlignelige mellem ASCERTAIN-V (refererer til definitioner fra Kantarjian et al. [19]) og VIALE-A (beskrevet i publikation [4]), hvilket understøtter sammenligneligheden af de rapporterede responsrater. OS blev opgjort fra randomisering i VIALE-A og fra første dosis i ASCERTAIN-V. Medicinrådet vurderer ikke, at denne forskel har væsentlig betydning for sammenligningen.

CR + CRh anvendes i mindre grad end CR + CRi i klinisk praksis og i litteraturen og tillægges derfor mindre vægt i den samlede vurdering af respons.

Der identificeres ligeledes ikke væsentlige metodiske forskelle i målingen af responsmålene (CR, CR + CRh og CR + CRi), som forventes at påvirke sammenligneligheden af resultaterne.

Der er imidlertid væsentlig forskel i median opfølgningstid mellem studierne (11,2 måneder i ASCERTAIN-V versus 20,5 måneder i VIALE-A). Denne forskel vurderes at have begrænset betydning for de rapporterede responsmål, da respons typisk opnås tidligt i behandlingsforløbet. Den kortere opfølgningstid i ASCERTAIN-V medfører dog øget usikkerhed ved sammenligningen af OS, da overlevelsesdata er mindre modne og bygger på færre observerede hændelser end i VIALE-A.

3.4 Sammenligning af effekt

3.4.1 Analysemetode

Ansøgers valg af analysemetode
Da ASCERTAIN-V ikke indeholder en komparatorarm, har ansøger gennemført en indirekte sammenligning mellem DEC-C + VEN (ASCERTAIN-V) og AZA + VEN (VIALE-A) ved hjælp af en uforankret *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC). Metoden anvender individuelle patientdata fra ASCERTAIN-V, som vægtes, så populationen i højere grad svarer til populationen i VIALE-A på udvalgte prognostiske faktorer og effektmodifikatorer. I den primære analyse blev der justeret for alder, cytogenetisk risiko, ECOG-performancestatus, MRC-status (myelodysplasia-related changes) og køn, som beskrevet Tabel 7. MAIC-vægtningen reducerede den effektive stikprøvestørrelse fra 101 til 56 patienter, hvilket øger den statistiske usikkerhed omkring effektestimaterne.

Tabel 7: Effektiv stikprøvestørrelse (ESS) og baselinekarakteristika før og efter matchning for de variable, der indgik i beregningen af vægte i MAIC-analysen

	VIALE-A: Baselinekarakteristika (aggregerede data)	ASCERTAIN-V: Baselinekarakteristika i analysedatasættet (IPD før matchning)	ASCERTAIN-V: Efter matching
Positiv MRC-status	32 %	56,1 %	32,0 %
Alder ≥75 år	61 %	80,6 %	61,0 %
ECOG PS ≥2	45 %	21,4 %	45,0 %
Cytogenetisk risikokategori: ugunstig (adverse)	36 %	32,7 %	36,0 %
Køn: mand	60 %	61,2 %	60,0 %
ESS*	–	98,000[a]	55,898

ECOG PS =Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ESS = effektiv stikprøvestørrelse (effective sample size); IPD = individuelle patientdata (individual patient data); MRC = myelodysplasirelaterede forandringer (myelodysplasia-related changes)

MAIC-analysen er baseret på 98 af de 101 patienter i ASCERTAIN-V fase 2b som følge af manglende data for enkelte justeringsvariabler. For patienter med manglende oplysninger om cytogenetisk risiko (n=5) anvendte ansøger supplerende data, hvor det var muligt, hvilket muliggjorde klassifikation af tre patienter. Medicinrådet vurderer ikke, at denne mindre reduktion af analysepopulationen forventes at have væsentlig betydning for analyseresultaterne.

Der var desuden betydelige forskelle i brugen af CYP3A-hæmmere mellem studierne. Begge studier anvendte samme principper for dosisreduktion af VEN ved samtidig behandling med CYP3A-hæmmere med henblik på at kompensere for den øgede VEN-eksponering, som CYP3A-hæmning medfører. Forskellen i CYP3A-hæmmerbrug afspejler derfor ikke nødvendigvis forskelle i den biologiske eksponering eller effekt af VEN. I overensstemmelse hermed viste ansøgers sensitivitetsanalyse, at justering for CYP3A-hæmmerbrug ikke ændrede hovedkonklusionerne [20]. CYP3A-hæmmer er derfor ikke en del af den vægtede analyse.

På grund af forskelle i opfølgningstid og manglende proportionale hazards blev samlet overlevelse analyseret ved hjælp af restricted mean survival time (RMST). RMST blev opgjort ved 17,5 måneder, som repræsenterede det seneste tidspunkt, hvor der fortsat forelå observerede overlevelsesdata i begge studier.

Medicinrådets vurdering af analysemetode
Medicinrådet bemærker, at ansøger havde mulighed for at anvende længere opfølgning fra VIALE-A (43,2 måneder), men valgte det tidligere data cut-off med 20,5 måneders median opfølgning. Dette vurderes metodisk rimeligt, da opfølgningstiden dermed i højere grad svarer til opfølgningstiden i ASCERTAIN-V. Medicinrådet vurderer dog fortsat, at der er en væsentlig forskel i datamodenhed mellem studierne, hvilket bidrager primært til usikkerhed omkring sammenligningen af samlet overlevelse.

Ansøger har fremsendt en detaljeret feasibility-rapport, som redegør for studiernes sammenlignelighed samt identifikation af prognostiske faktorer og effektmodifikatorer [20]. Medicinrådet finder overordnet, at analysen er gennemført på baggrund af de bedst tilgængelige data, og at ansøger på tilfredsstillende vis har redegjort for valget af studiepopulation og analysemetode.

Resultaterne er dog forbundet med usikkerhed. En uforankret MAIC forudsætter, at alle væsentlige prognostiske faktorer og effektmodifikatorer er identificeret og inkluderet i justeringen. Studiepopulationerne havde forskellige karakteristika ved studiestart mht. bl.a. alder, ECOG-performancestatus, MRC-status og cytogenetisk risiko. Disse forskelle blev søgt håndteret gennem MAIC-justeringen. Med undtagelse af ECOG-performancestatus vurderes de anvendte kategoriseringer overordnet at være klinisk relevante. Dikotomiseringen af ECOG-performancestatus kan dog have medført tab af information sammenlignet med en analyse baseret på flere kategorier. Medicinrådet vurderer dog samlet set, at de væsentligste prognostiske faktorer og effektmodifikatorer er inkluderet i analysen.

Den effektive stikprøvestørrelse (n=56), som er reduceret fra den oprindelige stikprøvestørrelse (n=101), afspejler forskelle mellem studiepopulationerne og bidrager til øget statistisk usikkerhed omkring effektestimaterne.

Derudover kan der ikke udelukkes bias som følge af ikke-observerede eller ikke-inkluderede prognostiske faktorer og effektmodifikatorer.

For OS anvendte ansøger RMST frem for hazard ratio (HR), da antagelsen om proportionale hazards ikke var opfyldt. Medicinrådet vurderer, at dette er en metodisk relevant tilgang i den konkrete analyse.

Samlet vurderer Medicinrådet, at den indirekte sammenligning er gennemført efter en anerkendt metode og på baggrund af de bedst tilgængelige data, men at resultaterne fortsat er forbundet med usikkerhed som følge af evidensgrundlaget (et enkeltarmet studie), den begrænsede justering for prognostiske faktorer samt den reducerede effektive stikprøvestørrelse efter vægtning.

3.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 8 viser en oversigt over effektestimater på tværs af ASCERTAIN-V og VIALE-A-studierne, samt den relative effekt.

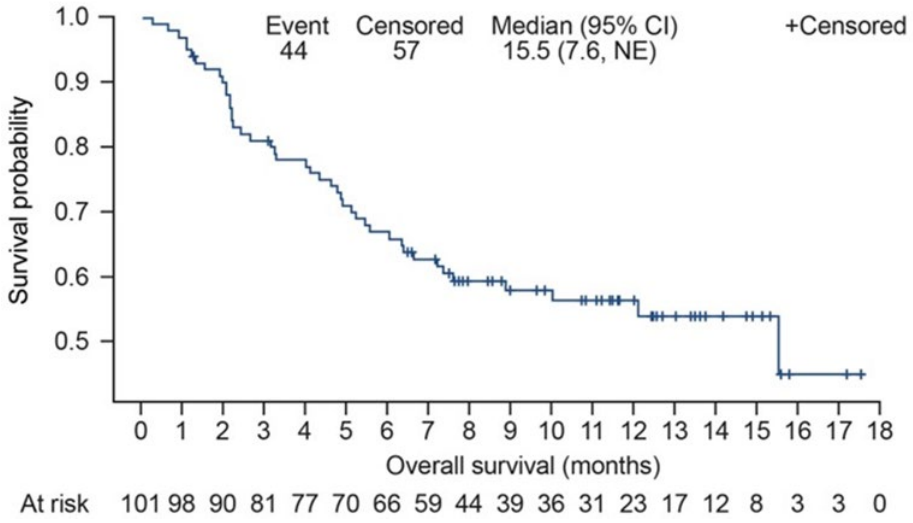
Tabel 8. Oversigt over effektestimater

Effektmål	DEC-C + VEN (N=101)	AZA + VEN (N=286)	Resultat af MAIC-sammenligning
Samlet overlevelse (OS)	Median: 15,5 måneder (95 % KI: 7,4; ikke nået)	Median: 14,7 måneder (95 % KI: 11,9; 18,7)	RMST-model (ved 17,5 måneder): 0,7 måneder (95 % KI: -1,1; 2,5)
Komplet remission (CR)	46,5 % (95 % KI: 36,5; 56,7)	36,7 % (95 % KI: NR; NR)	Odds ratio: 1,7 (95 % KI: 1,0; 3,1)
komplet remission med delvis hæmatologisk restitution (CR + CRh)	51,5 % (95 % KI: 41,3; 61,6)	64,7 % (95 % KI: 58,8; 70,2)	Odds ratio: 0,6 (95 % KI: 0,4; 1,1)
komplet remission med inkomplet hæmatologisk restitution (CR + CRi)	63,4 % (95 % KI: 53,2; 72,7)	66,4 % (95 % KI: 60,6; 71,9)	Odds ratio: 1,2 (95 % KI: 0,7; 2,2)

Responsraterne for DEC-C + VEN og AZA + VEN er de observerede studieresultater. Resultatet af MAIC-sammenligningen er baseret på vægtede data fra ASCERTAIN-V.
Forkortelser: AML = akut myeloid leukæmi; AZA = azacitidin; KI = konfidensinterval; DCO = data cut-off; HMA = hypomethylerende lægemiddel; OS = samlet overlevelse; MAIC = matching-adjusted indirect comparison; NR = ikke rapporteret; RMST = restricted mean survival time; VEN = venetoclax.

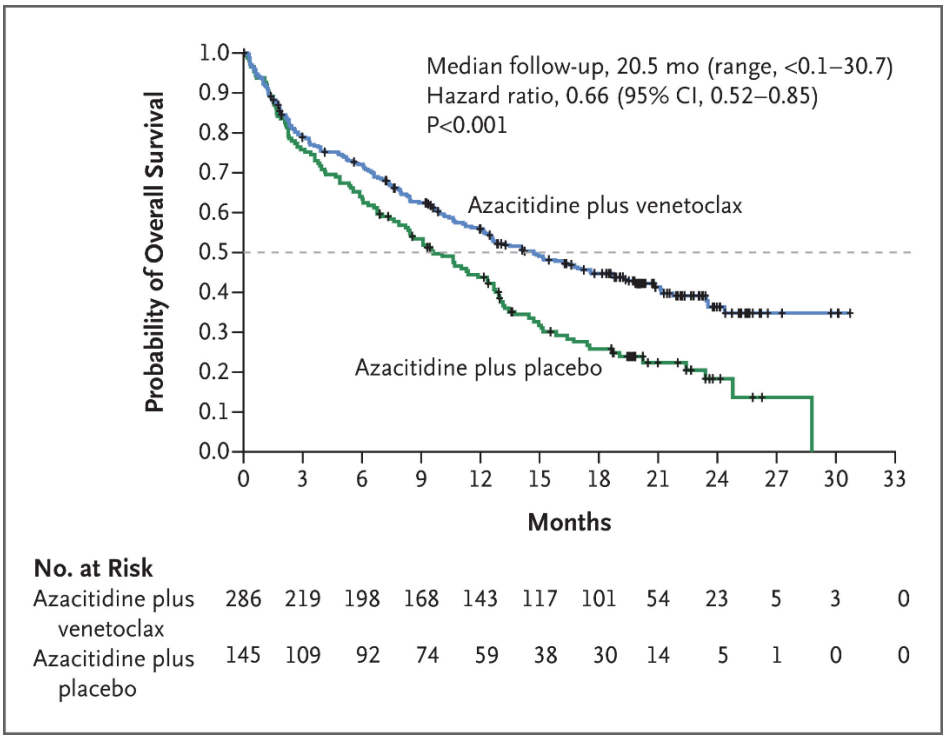
3.4.3 Samlet overlevelse (OS)

Den mediane samlede overlevelse for DEC-C+VEN i ASCERTAIN-V-studiet blev estimeret til 15,5 måneder (95 % KI: 7,6-NE), men hvor den øvre grænse af 95 % konfidensintervallet ikke kunne estimeres. Dette indikerer, at overlevelsesdata fortsat var umodne ved data cut-off og bidrager til usikkerheden omkring overlevelsesestimaterne. Data fra OS fra ASCERTAIN er præsenteret i Figur 1.



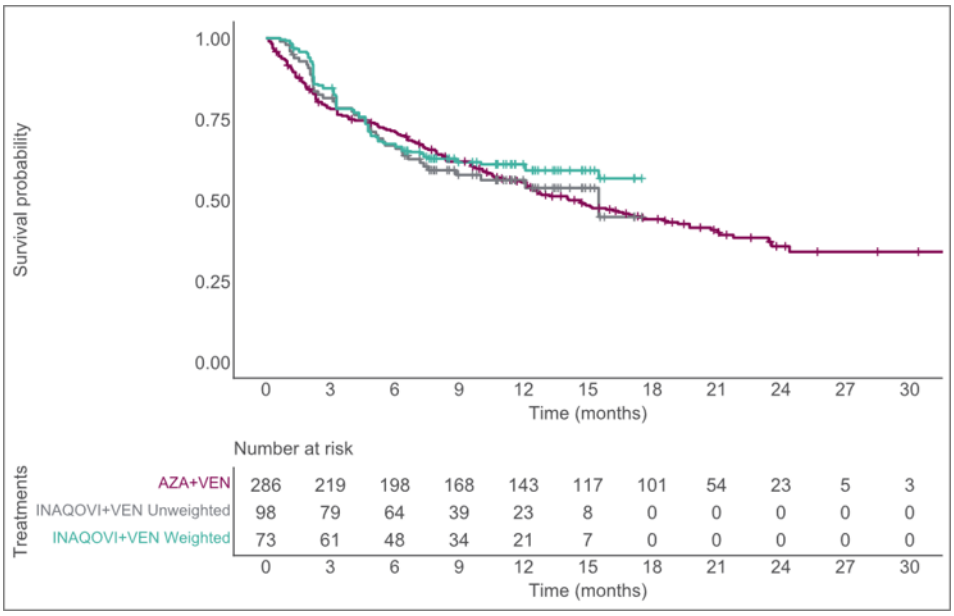
Figur 1. Kaplan-Meier-kurve for OS i ASCERTAIN-V-populationen (DEC-C + VEN), bemærk at y-aksen starter ved ca. 0,45. NE = not estimable.

Median OS i VIALE-A for AZA + VEN armen blev estimeret til 14,7 måneder (95 % KI: 11,9-18,7) på baggrund af relativt modne overlevelsesdata præsenteret i Figur 2.



Figur 2. Kaplan-Meier-kurve for OS i VIALE-A-populationen (AZA + VEN, blå kurve).

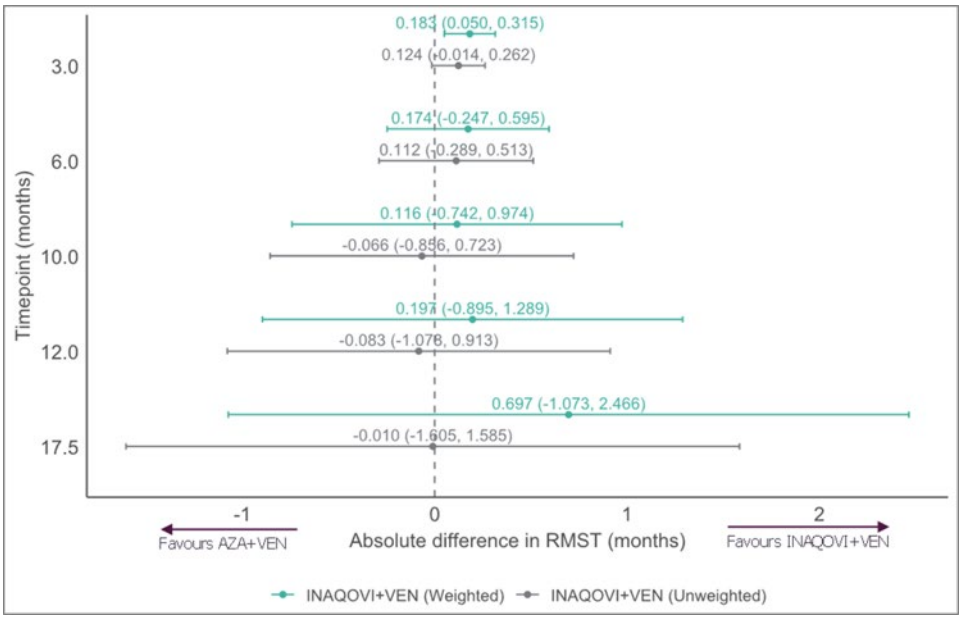
OS blev analyseret vha. tids-til-hændelse-data fra ASCERTAIN-V og rekonstruerede Kaplan-Meier-kurver fra VIALE-A, illustreret i Figur 3. Efter MAIC-vægtning kunne median OS for DEC-C + VEN ikke estimeres. Dette skyldes, at de patienter, som bidrager til den sene del af Kaplan-Meier-kurven, tillægges mindre vægt efter MAIC-justeringen, samtidig med at medianen i den uvægtede analyse er bestemt på et tidspunkt med relativt få patienter under risiko. Kaplan-Meier-kurverne for DEC-C + VEN og AZA + VEN lå generelt tæt gennem størstedelen af opfølgningsperioden uden tydelig separation mellem behandlingerne. Samtidig var der markant færre patienter under observation mod slutningen af opfølgningsperioden i ASCERTAIN-V, hvilket øger usikkerheden omkring de sene overlevelsesestimater.



Figur 3. MAIC vægtet Kaplan-Meier kurve for OS for DEC-C + VEN (INAQOVI+VEN) og AZA + VEN. Bemærk, at antallet af patienter under risiko i den vægtede Kaplan-Meier-kurve (n=73 ved baseline) svarer til summen af de anvendte MAIC-vægte og ikke til den effektive stikprøvestørrelse (ESS=56).

De MAIC-vægtede resultater for RMST mellem DEC-C + VEN og AZA + VEN på forskellige tidspunkter for OS er beskrevet i Figur 4.

Den MAIC-vægtede RMST var statistisk signifikant højere for DEC-C + VEN efter tre måneders opfølgning (absolut forskel = 0,183 måned (95 % KI =0,05 - 0,32)). Ved alle efterfølgende tidspunkter, herunder ved den prædefinerede analysehorisont på 17,5 måneder, blev der ikke observeret statistisk signifikante forskelle mellem behandlingerne. Ved 17,5 måneder var forskellen i RMST 0,70 måneder (95 % KI: -1,07 til 2,47). Usikkerheden steg ved længere opfølgningstider, hvilket ansøger tilskriver et faldende antal patienter under observation og dermed mindre præcise estimater (brede konfidensintervaller) mod slutningen af Kaplan-Meier-kurverne.



Figur 4. Absolut forskel i restricted mean survival time (RMST) mellem DEC-C + VEN (INAQOVI+ VEN) og AZA + VEN ved forskellige opfølgningstidspunkter for samlet overlevelse (OS)

Medicinrådets vurdering af OS

Medicinrådet vurderer, at den indirekte sammenligning ikke påviser en klinisk relevant eller statistisk signifikant forskel i OS mellem DEC-C + VEN og AZA + VEN. Ved 17,5 måneder var forskellen i RMST ikke statistisk signifikant, og Kaplan-Meier-kurverne for de to behandlinger lå generelt tæt gennem størstedelen af opfølgningsperioden. Resultaterne understøtter derfor en sammenlignelig effekt på OS.

Resultaterne er dog forbundet med betydelig usikkerhed, da sammenligningen bygger på en uforankret MAIC-analyse. Derudover var opfølgningstiden kortere og overlevelsesdataene mindre modne i ASCERTAIN-V end i VIALE-A. Endelig medførte MAIC-vægtningen en væsentlig reduktion i den effektive stikprøvestørrelse, hvilket øger usikkerheden omkring estimaterne.

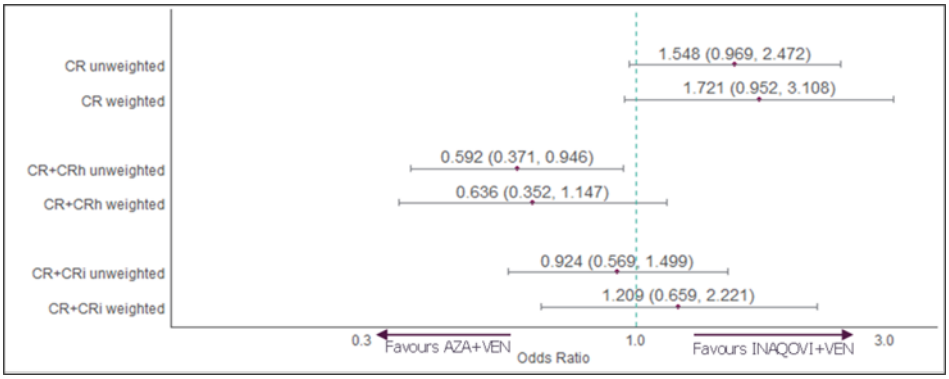
3.4.4 Respons (CR, CR+CRh og CR+CRi)

I ASCERTAIN-V-studiet, ved en median opfølgningstid på 11,2 måneder, opnåede 47 ud af 101 patienter komplet remission (CR), svarende til en CR-rate på 46,5 % (95 % KI: 36,5; 56,7). Den mediane varighed af komplet remission var ikke nået ved data cut-off. Blandt patienter, der opnåede komplet remission, var 90,4 % fortsat i remission efter 3 måneder og 80,0 % efter 6 måneder.

En subgruppeanalyse (Bilag 12.4) viste generelt sammenlignelige responsrater på tværs af alder, køn, geografisk region og ECOG-performancestatus i ASCERTAIN-V-studiet. Der sås lavere responsrater blandt patienter med ugunstig cytogenetisk risiko sammenlignet med patienter med intermediær eller favorabel risiko. Dette er biologisk forventeligt og understøtter relevansen af cytogenetisk risiko som prognostisk faktor.

I VIALE-A, ved en median opfølgningstid på 20,5 måneder, opnåede 105 ud af 286 patienter CR, svarende til en CR-rate på 36,7 % af patienterne. Den mediane varighed af CR var 17,5 måneder (95 % KI: 15,3; ikke nået).

I den indirekte sammenligning (Figur 5) blev der ikke observeret statistisk signifikante forskelle mellem behandlingerne for CR, CR + CRh eller CR + CRi. MAIC-justeringen medførte ingen tydelige ændringer af estimaterne.



Figur 5. Indirekte sammenligning for response (MAIC-vægtet)

Medicinrådet vurdering af respons

Den indirekte sammenligning viste ingen statistisk signifikante forskelle mellem DEC-C + VEN og AZA + VEN for CR, CR + CRi eller CR + CRh. Resultaterne understøtter derfor en antagelse om sammenlignelig behandlingseffekt mht. respons.

Medicinrådet tillægger CR og CR + CRi størst vægt i vurderingen, da CR + CRh vurderes at være et mindre etableret sammensat responsmål end CR + CRi. Ved den MAIC-vægtede analyse var der ikke statistisk signifikante forskelle mellem behandlingerne for hverken CR eller CR + CRi.

Forskelle i opfølgningstiden vurderes at have begrænset betydning for fortolkningen af responsresultaterne, da respons typisk opnås tidligt i behandlingsforløbet. Samtidig var definitionerne af responsmålene sammenlignelige mellem studierne.

Samlet vurderer Medicinrådet, at de foreliggende data ikke påviser væsentlige forskelle i respons mellem DEC-C + VEN og AZA + VEN, og at resultaterne derfor er forenelige med en antagelse om sammenlignelig effekt.

3.5 Sammenligning af sikkerhed

Resultaterne for sikkerhed er baseret på sikkerhedspopulationen fra ASCERTAIN-V-studiet, som omfattede alle patienter fra fase 2b (N=101). Data vedrørende uønskede hændelser blev kategoriseret efter Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA version 27.0), og bivirkninger blev graderet iht. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Behandlingsudløste bivirkninger blev registreret fra

første dosis studiebehandling til 30 dage efter sidste dosis. Median opfølgningstid var 11,2 måneder.

I VIALE-A blev alle 283 patienter i AZA + VEN-armen medtaget, med en opfølgningstid på 20,5 måneder.

I ASCERTAIN-V, og VIALE-A blev uønskede hændelser rapporteret hos næsten alle patienter, se Tabel 9. Andelen af patienter med alvorlige uønskede hændelser og grad ≥ 3 uønskede hændelser var ensartet på tværs af de to studier.

Behandlingsophør som følge af bivirkninger forekom hos 24 % af patienterne i VIALE-A, men forekom sjældnere i ASCERTAIN-V (8,9 %). Forskellen kan blandt andet afspejle den mere aktive håndtering af behandlingsrelateret myelosuppression i ASCERTAIN-V, hvor tidligere pausering og reduktion af DEC-C og VEN ved cytopenier indgik som en del af behandlingsstrategien. Sammenligningen er dog behæftet med betydelig usikkerhed som følge af en indirekte sammenligning, forskellige studiedesigns og forskelle i opfølgningstid.

Tabel 9. Oversigt over uønskede hændelser

	DEC-C + VEN (N=101)	AZA + VEN (N=283)
Alle uønskede hændelser (AE), n (%)	100 (99,0)	283 (100)
Alvorlige AE (SAE), n (%)	85 (84,2)	235 (83)
AE-grad ≥ 3, n (%)	99 (98,0)	279 (99)
Dosisreduktion grundet AE, n (%)	14 (13,9)	NR (3)
Behandlingsophør grundet AE, n (%)	9 (8,9)	NR (24)

Forkortelser: AE = bivirkning (adverse event); NR = ikke rapporteret; SAE = alvorlig bivirkning (serious adverse event).

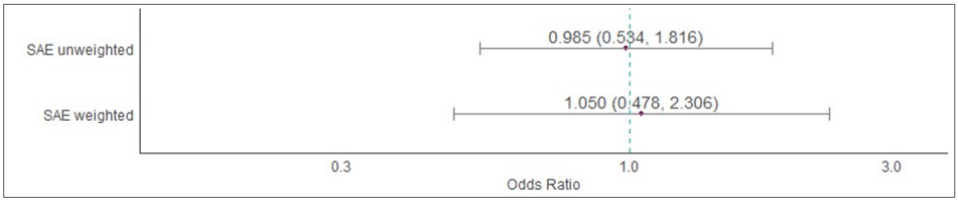
En liste over uønskede hændelser ses i Tabel 10. Hæmatologiske bivirkninger var de hyppigst rapporterede bivirkninger i både ASCERTAIN-V og VIALE-A. Sammenlignet med VIALE-A var forekomsten af febril neutropeni, neutropeni og trombocytopeni numerisk lavere i ASCERTAIN-V, mens forekomsten af anæmi var sammenlignelig mellem studierne. Derudover var forekomsten af kvalme numerisk lavere i ASCERTAIN-V (20 % vs. 44 %). VIALE-A rapporterede også diarré og træthed blandt de hyppigste bivirkninger, mens disse bivirkninger ikke blev rapporteret særskilt i ASCERTAIN-V. Disse forskelle bør fortolkes med forsigtighed, da sammenligningen udelukkende er kvalitativ, og da studierne anvendte forskellige strategier for håndtering af VEN-relateret myelosuppression (anæmi, neutropeni og thrombocytopeni). I ASCERTAIN-V omfattede protokollen desuden aktive dosis- og behandlingsmodifikationer mhp. at reducere behandlingsrelateret myelosuppression.

Tabel 10. Liste over uønskede hændelser

	ASCERTAIN-V		VIALE-A	
	DEC-C + VEN (n=101)		AZA + VEN (n=283)	
	Alle	Grad ≥ 3	Alle	Grad ≥ 3
Febril neutropeni, n (%)	25 (25)	25 (25)	118 (42)	118 (42)
Diarré, n (%)	NR	NR	117 (41)	13 (5)
Anæmi, n (%)	33 (33)	30 (30)	78 (28)	74 (26)
Forstoppelse, n (%)	8 (8)	0	121 (43)	2 (1)
Hypokaliæmi, n (%)	NR	NR	81 (29)	30 (11)
Nedsat neutrofiltal, n (%)	21 (21)	20 (20)	NR	NR
Kvalme, n (%)	20 (20)	0	124 (44)	5 (2)
Nedsat trombocyttal, n (%)	27 (27)	25 (25)	NR	NR
Nedsat appetit, n (%)	NR	NR	72 (25)	12 (4)
Neutropeni, n (%)	26 (26)	26 (26)	119 (42)	119 (42)
Træthed, n (%)	NR	NR	59 (21)	8 (3)
Perifere ødemer, n (%)	NR	NR	69 (24)	1 (<1)
Nedsat leukocyttal, n (%)	15 (15)	15 (15)	58 (21)	58 (21)
Trombocytopeni, n (%)	22 (22)	20 (20)	130 (46)	126 (45)

Forkortelser: NR = ikke rapporteret

I den indirekte sammenligning, blev der ikke påvist forskelle på SAE for DEC-C + VEN og AZA + VEN, hverken i den vægtede eller uvægtede analyse se Figur 6. På grund af usikkerheden vedrørende den indirekte analyse kan det ikke endegyldigt konkluderes, om behandlingernes sikkerhed er sammenlignelig. Analysen og dens begrænsninger beskrives nærmere i afsnit 3.4.1.



Figur 6. Forest plot over MAIC-vægtede resultater for alvorlige bivirkninger (SAE)

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Sammenlignet med AZA + VEN ser DEC-C + VEN overordnet ud til at have en sammenlignelig sikkerhedsprofil. Forekomsten af alvorlige bivirkninger og bivirkninger af grad ≥3 var på omtrent samme niveau i de to studier. Der sås numerisk lavere forekomst af flere hæmatologiske bivirkninger, herunder neutropeni, febril neutropeni og trombocytopeni, i ASCERTAIN-V fase IIB (DEC-C + VEN) sammenlignet med VIALE-A (AZA + VEN). Tilsvarende forekom behandlingsophør som følge af bivirkninger sjældnere i ASCERTAIN-V (8,9 %) end i VIALE-A (24 %). Disse forskelle kan ikke umiddelbart forklares ved de rapporterede forskelle i patientkarakteristika mellem studiepopulationerne. Forskelle i forekomsten af hæmatologiske bivirkninger skal ses i lyset af, at begge studier tillod behandlingsmodifikationer ved cytopenier, men at håndteringen af myelosuppression var forskellig. I ASCERTAIN-V kunne VEN reduceres eller pauseres tidligere, når knoglemarven viste tilfredsstillende leukæmikontrol (<5 % blaster), mhp. at reducere behandlingsrelateret myelosuppression. Det bør i den forbindelse bemærkes, at neutropeni er en velkendt bivirkning ved behandling med VEN [21].

På det foreliggende datagrundlag vurderer Medicinrådet, at sikkerheden af DEC-C + VEN derfor overordnet er sammenlignelig med AZA + VEN. En evt. sikkerhedsfordel ved DEC-C + VEN kan ikke udelukkes, men datagrundlaget er ikke tilstrækkeligt til at konkludere, at en sådan fordel foreligger.

EMA vurderede, at sikkerhedsprofilen for DEC-C + VEN var forenelig med den forventede sikkerhedsprofil for kombinationsbehandling med en HMA og VEN, og der blev ikke identificeret nye sikkerhedssignaler [22].

3.6 Helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger har ikke indsendt data for helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL), da dette ikke blev indsamlet i ASCERTAIN-V, og tilsvarende data er ikke offentligt tilgængelige fra VIALE-A-studiet.

Medicinrådet har tidligere vurderet AZA + VEN til samme indikation, hvor HRQoL indgik i vurderingen. Her viste data, at behandling med AZA + VEN hverken var forbundet med en klinisk relevant forbedring eller forværring af patienternes HRQoL sammenlignet med placebo + AZA [18].

Der foreligger ikke direkte data, som muliggør en sammenligning af HRQoL mellem DEC-C + VEN og AZA + VEN. På baggrund af den overordnede sammenlignelige sikkerhedsprofil vurderer Medicinrådet, at der ikke foreligger dokumentation, som gør det muligt at vurdere eventuelle forskelle i HRQoL mellem behandlingerne. Det bør dog bemærkes, at den fuldt perorale administration af DEC-C + VEN kan være forbundet med praktiske fordele sammenlignet med AZA + VEN, herunder færre hospitalsbesøg og mindre behandlingsbyrde for patienter og pårørende. Se beskrivelser af dette i afsnit 1.2 samt 1.4. Disse potentielle fordele kan imidlertid ikke underbygges af HRQoL-data, men belyses i den sundhedsøkonomiske analyse gennem forskelle i administrationsomkostninger.

3.7 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Den primære usikkerhed ved sammenligningen er, at den relative effekt og sikkerhed er estimeret ved en uforankret MAIC-analyse baseret på et enkeltarmet studie (ASCERTAIN-V) af DEC-C + VEN og interventionsarmen (AZA + VEN) fra et randomiseret studie (VIALE-A). En sådan analyse forudsætter, at de væsentligste prognostiske faktorer og effektmodifikatorer er identificeret og håndteret korrekt. Medicinrådet vurderer, at dette overordnet er tilfældet, men det kan ikke udelukkes, at øvrige forskelle mellem studiepopulationerne fortsat bidrager til usikkerhed omkring sammenligningen.

MAIC-vægtningen reducerede den effektive stikprøvestørrelse fra 101 til ca. 56 patienter, hvilket øger den statistiske usikkerhed omkring effektestimaterne. Derudover var opfølgningstiden kortere og overlevelsesdata mindre modne i ASCERTAIN-V end i VIALE-A.

Studierne anvendte desuden forskellige strategier for håndtering af VEN-relateret myelosuppression. Dette kan være en medvirkende forklaring på den numerisk lavere forekomst af hæmatologiske bivirkninger i ASCERTAIN-V, men sikkerhedsanalysen påviste ikke statistisk signifikante forskelle mellem behandlingerne.

Samlet vurderer Medicinrådet, at datagrundlaget understøtter en antagelse om sammenlignelig effekt mellem DEC-C + VEN og AZA + VEN, men at denne vurdering fortsat er forbundet med usikkerhed som følge af den indirekte sammenligning og de metodiske begrænsninger i datagrundlaget.

4. Fremskrivning af patientbevægelser

4.1 Fremskrivning ved brug af parametriske ekstrapolationsmodeller

I dette afsnit beskrives fremskrivning af behandlingsvarigheden i de to behandlingsarme.

4.1.1 Fremskrivning af behandlingsvarighed

For at estimere de forventede omkostninger ved behandling med DEC-C + VEN sammenlignet med AZA + VEN er det nødvendigt at fremskrive behandlingsvarigheden (ToT, time on treatment).

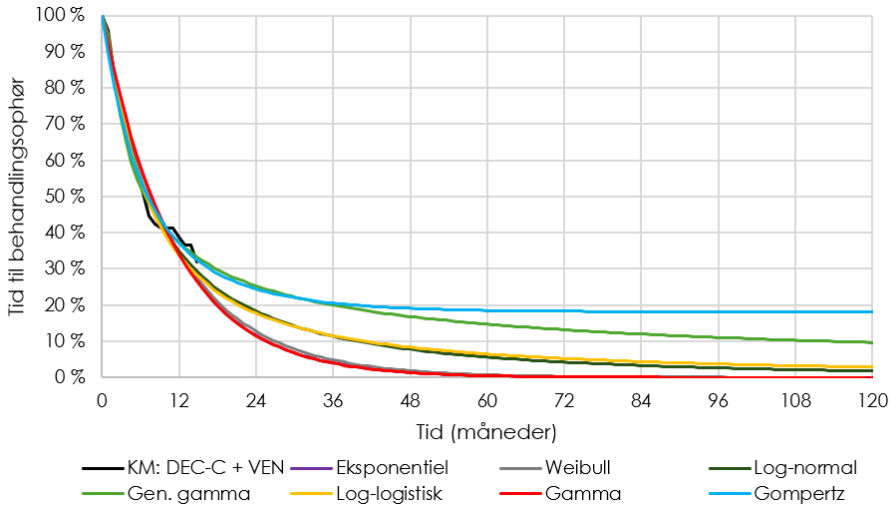
For DEC-C + VEN anvender ansøger fremskrevet ToT-data fra ASCERTAIN-V. Da ToT-data ikke var tilgængelige for AZA + VEN, har ansøger estimeret behandlingsvarigheden på baggrund af den rapporterede mediane behandlingsvarighed på 7,4 måneder fra VIALE-A.

For DEC-C + VEN har ansøger ud fra statistisk fit valgt en log-normal fordeling, men har hverken beskrevet klinisk plausibilitet eller vurderet udglattede hazarder. Ansøger har sammenlignet log-normal-fordelingen med seks alternative parametriske fordelinger (gamma, generaliseret, eksponentiel, log-logistisk, Weibull og Gompertz), se Figur 7.

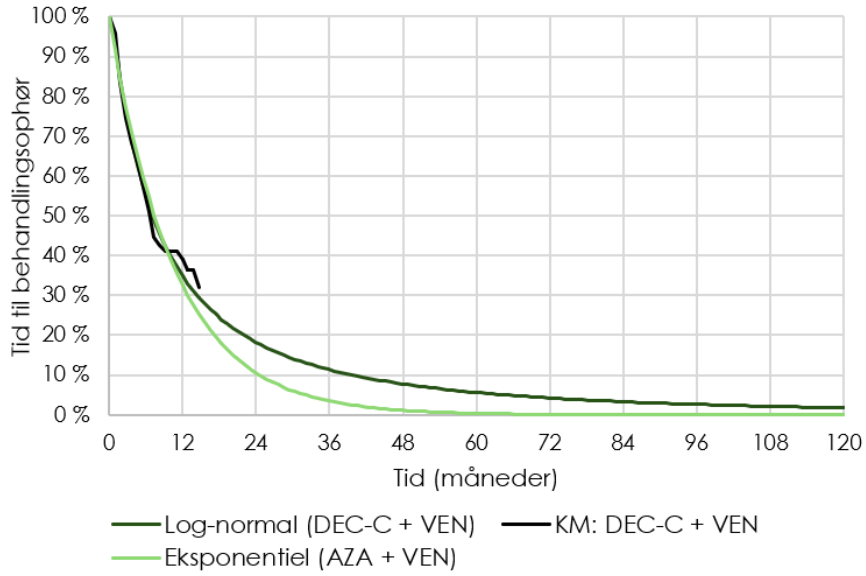
For AZA + VEN anvender ansøger en eksponentiel fordeling, som er den eneste tilgængelige fordeling i modellen. Ansøger oplyser, at det ikke har været muligt at estimere alternative fordelinger robust, da der kun er offentliggjort data for den mediane behandlingsvarighed fra VIALE-A.

Med den valgte log-normale fordeling estimeres ToT-raten for DEC-C + VEN til 35 % efter ét år og 11 % efter tre år. Med den valgte eksponentielle fordeling for AZA + VEN estimeres de tilsvarende rater til henholdsvis 33 % og 4 %. De modellerede ToT-forløb fremgår af Figur 7, Figur 8 og Tabel 11.

Ansøger afgrænser de fremskrevne ToT-kurver ved ca. 24 uger (5,5 måneder) i begge behandlingsarme, svarende til seks behandlingscyklusser af 28 dage. Afgrænsningen er baseret på produktresuméerne (SmPC), hvor den anbefalede behandlingsvarighed er mindst fire cyklusser for DEC-C + VEN og mindst seks cyklusser for AZA + VEN.



Figur 7. Mulige parametriske fordelinger for behandlingsvarighed (ToT) for DEC-C + VEN fra ASCERTAIN-V



Figur 8. Observerede og fremskrevet kurver for behandlingsvarighed (ToT) for DEC-C + VEN og AZA + VEN

Tabel 11. Estimerede ToT-rater på udvalgte tidspunkter

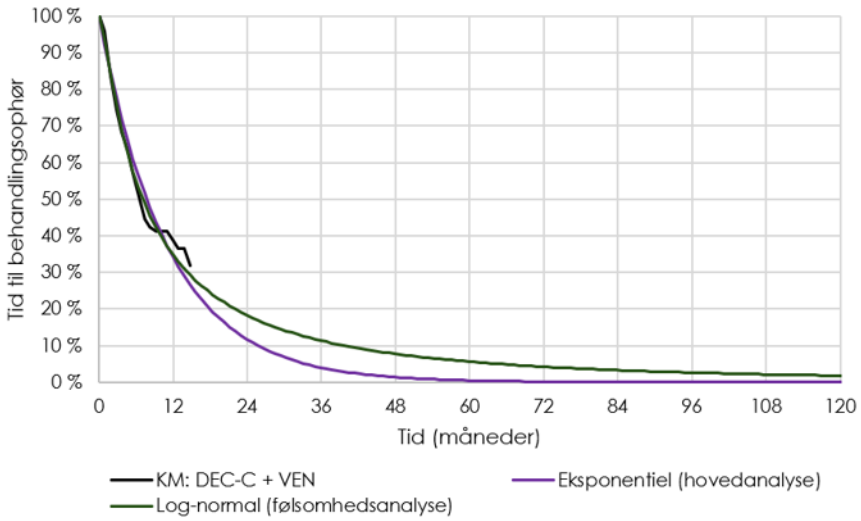
	Median mdr. (år)	Gns. mdr. (år)	6 mdr.	1 år	1,5 år	2 år	3 år
DEC-C + VEN (log-normal)	7,4 (0,6)	5,0 (0,4)	57,5 %	34,9 %	25,1 %	18,3 %	11,4 %
AZA + VEN (eksponentiel)	7,4 (0,5)	5,0 (0,4)	59,6 %	32,6 %	19,5 %	10,6 %	3,5 %

Medicinrådets vurdering af fremskrivning af behandlingsvarighed
Medicinrådet vurderer, at der ikke er forskel i behandlingsvarighed mellem de to arme. I tråd med ansøgers vurdering finder Medicinrådet, at de observerede forskelle mellem de fremskrevne ToT-kurver bl.a., kan skyldes de anvendte modelleringsmetoder frem for reelle forskelle i behandlingsvarighed. Desuden afgrænser ansøger de fremskrevne ToT-kurver ved ca. 24 uger (5,5 måned), hvor kurverne endnu ikke er adskilt.

Medicinrådet vurderer, at ToT-kurven for AZA + VEN er usikker, da den er baseret på én observation. Medicinrådet anvender derfor ToT-kurven for DEC-C + VEN som proxy for AZA + VEN. Kurven afgrænses ved 10 år for at afspejle det tidspunkt, hvor ingen patienter forventes at være sygdomsfrie (og dermed fortsat i behandling), baseret på de fremskrevne EFS-kurver for AZA + VEN fra Medicinrådets tidligere vurdering [18] (afsnit 6).

Medicinrådet forventer ikke, at mere end 20 % af patienterne fortsat er i behandling efter tre år i klinisk praksis, og vurderer derfor ikke, at den generaliseret gamma- eller Gompertz-fordelingen er klinisk plausible. Medicinrådet vurderer samtidigt, at de gennemsnitlige behandlingscyklusser i dansk klinisk praksis er færre end 14 behandlingscyklusser. Da den gennemsnitlige behandlingsvarighed ved en log-normal fordeling med en tidshorisont på 10 år er ca. 16,2 måneder (1,3 år), svarende til ca. 18 behandlingscyklusser, vurderes gamma- og eksponentiel-fordelingen at give et mere retvisende estimat for den forventede behandlingsvarighed, idet disse fordelinger resulterer i færre behandlingscyklusser. Kurverne ligger næsten oven i hinanden og giver praktisk talt samme gennemsnitlige behandlingsvarighed. Medicinrådet vælger den eksponentielle-fordeling i hovedanalysen, da denne har et marginalt bedre statistisk fit (afsnit 6).

Medicinrådet bemærker, at der ved anvendelse af den eksponentielle-fordeling stort set ikke er patienter i behandling efter fem år. Da fremskrivningen af behandlingsvarigheden er behæftet med usikkerhed, gennemføres en følsomhedsanalyse, hvor ToT-data i begge arme fremskrives med en log-normal fordeling i stedet for den eksponentielle-fordeling anvendt i hovedanalysen. Ved den log-normale fordeling er et mindre antal patienter fortsat i behandling ved udgangen af den 10-årige tidshorisont, og samtidigt er kun ca. 11 % fortsat i behandling efter tre år (afsnit 7.2), se Figur 9.



Figur 9. Observerede og fremskrevne ToT-kurver i hovedanalyse (eksponentiel) og følsomhedsanalyse (log-normal).

Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser
I Medicinrådets hovedanalyse er den gennemsnitlige behandlingsvarighed for DEC-C + VEN og AZA + VEN ca. 12 måneder (1,0 år), svarende til ca. 13 behandlingscyklusser.

5. Omkostninger

5.1 Lægemiddelomkostninger

Medicinrådet vurderer, at den efterfølgende behandling vil være sammenlignelig mellem DEC-C + VEN og AZA + VEN (afsnit 3.3.4). Omkostninger til efterfølgende behandling indgår derfor ikke i den sundhedsøkonomiske analyse.

5.1.1 Lægemiddelomkostninger til intervention og komparator

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

Doseringen for DEC-C + VEN er beskrevet i afsnit 3.3.2, mens doseringen for behandling med AZA + VEN er beskrevet i afsnit 3.3.3.

Ved behandling med DEC-C og VEN antager ansøger, at der ikke forekommer lægemiddelspild. Ved behandling med AZA antager ansøger derimod, at hætteglas ikke kan deles mellem patienter, og inkluderer derfor lægemiddelspild i beregningerne ved at regne på hele hætteglas. AZA administreres subkutant med en koncentration på 25 mg/ml i hætteglas af 4 ml (100 mg). Med udgangspunkt i en gennemsnitlig kropsoverflade (BSA) på 1,83 m² estimeres den gennemsnitlige dosis til 183 mg pr.

administration, hvilket medfører et gennemsnitligt lægemiddelspild på 17 mg pr. administration.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Decitabin + cedazuridin (DEC-C)

Medicinrådet har anmodet ansøger om at indsende dosisfordelingen fra ASCERTAIN-V, men ansøger har ikke leveret dette og har alene indsendt antallet af behandlingsdage for DEC-C og VEN i de første to behandlingscyklusser. Medicinrådet anvender i stedet ansøgers rapporteret relativ dosisintensitet (RDI) fra fase IIB på 93 % fra anden behandlingscyklus i hovedanalysen (afsnit 6).

Da Medicinrådet vurderer, at der er usikkerhed forbundet med den forventede doseringsintensitet af DEC-C i dansk klinisk praksis, og at RDI'en kan være lavere end observeret i studiet, udføres en følsomhedsanalyse, hvor RDI'en nedjusteres til 80 % fra anden behandlingscyklus (afsnit 7.2).

Azacitidin (AZA)

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til beregning af lægemiddelomkostningerne for AZA, hvor der antages en gennemsnitlig BSA på 1,83 m² og medregnes spild, da hætteglas ikke kan deles mellem patienter. Dette svarer til et forbrug på to hætteglas pr. administration. I Medicinrådets tidligere vurdering af AZA + VEN blev der anvendt en RDI på [redacted] % og en gennemsnitlig BSA på 1,81 m² baseret på VIALE-A [18]. Anvendelse af disse værdier ville fortsat medføre et forbrug på to hætteglas pr. administration og har derfor ikke praktisk betydning for lægemiddelomkostningerne. Medicinrådet foretager derfor ingen yderligere justeringer.

Venetoclax (VEN)

Medicinrådet vurderer, at man i dansk klinisk praksis ikke behandler med VEN i 28 dage pr. behandlingscyklus, som det er gjort i studierne. I første behandlingscyklus gives VEN i 21 dage, mens der i de efterfølgende behandlingscyklusser gives VEN i 14 dage i begge arme. Ved opnået remission vil behandlingsvarigheden med VEN reduceres yderligere til 7 dage for at begrænse hæmatologisk toksicitet. Se beskrivelse i afsnit 1.4.

Medicinrådet vurderer, at doseringen af VEN vil være ens i begge behandlingsarme og derfor ikke vil medføre en forskel i de inkrementelle omkostninger. Medicinrådet anvender en RDI på 75 % for VEN i første behandlingscyklus, svarende til en antagelse om 21 behandlingsdage ud af 28, mens der anvendes en RDI på 50 % i de efterfølgende behandlingscyklusser, svarende til en antagelse om 14 behandlingsdage ud af 28 i begge behandlingsarme (afsnit 6).

For DEC-C og VEN foreligger der ikke oplysninger om spild. Medicinrådet tilskriver lægemiddelomkostningerne i starten af hver behandlingscyklus for at afspejle den forventede udleveringspraksis. Herved opfanges omkostninger til evt. overskydende tabletter, hvis behandlingen afbrydes, idet den fulde omkostning medregnes på udleveringstidspunktet. Medicinrådet vurderer desuden, at lægemiddelspild ved tabletbehandling er begrænset i dansk klinisk praksis, da udlevering af ny medicin typisk

vil kunne tilpasses ved, at patientens resterende tabletbeholdning afklares forud for ny udlevering, hvilket reducerer mængden af overskydende tabletter.

Medicinrådet anvender sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP) fremfor AIP.

5.1.2 Administrationsomkostninger til intervention og komparator

Der er ikke inkluderet administrationsomkostninger for DEC-C og VEN, da begge administreres oralt.

For AZA, som administreres subkutant, har ansøger inkluderet administrationsomkostninger, men antager, at en tredjedel af patienterne kan selvadministrere behandlingen tre af de fem administrationsdage i hver behandlingscyklus, hvilket samlet svarer til, at 20 % af administrationerne foretages som selvadministration. For disse patienter har ansøger inkluderet et hospitalsgebyr på 411 DKK pr. behandlingscyklus til klargøring af AZA (baseret på 20 % af DRG 49PR06) samt leveringsomkostninger på 150 kr. pr. cyklus til patientens hjem (baseret på patient transportomkostninger).

Ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger fremgår af Tabel 12.

Tabel 12. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. administrationsomkostninger

Administrationsform	Diagnose- og procedurekoder	DRG-gruppe	Enhedsomkostning, DKK
Subkutan administration af AZA	MDC17	17MA98: 1-dags-gruppe, pat. mindst 7 år	2.114 DKK

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger til intervention og komparator

Medicinrådet vurderer, at alle administrationer af AZA foretages på hospitalet i første behandlingscyklus. Dette skyldes dels behovet for observation af behandlingens sikkerhed, og dels behovet for oplæring af patienterne i selvadministration. Fra anden behandlingscyklus vurderer Medicinrådet, at 60 % af patienterne kan selvadministrere AZA i eget hjem, og justerer den sundhedsøkonomiske analyse tilsvarende (afsnit 6). Da der er usikkerhed om andelen af patienter, der kan selvadministrere, udføres to følsomhedsanalyser, hvor andelen justeres til henholdsvis 20 % og 50 % (afsnit 7.2)

Følsomhedsanalyse ved anvendelse af en mikrobaseret tilgang til opgørelse af selvadministration af AZA

Usikkerheden ved administrationsomkostningerne for selvadministration af AZA belyses i en følsomhedsanalyse med en mikrobaseret opgørelse af ressourceforbruget.

Ved denne tilgang identificeres, kvantificeres og værdisættes de enkelte ressourcer, der indgår i selvadministrationen. Hjemmeadministration forventes ikke at tage mere end 10 min, hvorfor patienttiden ifm. selvadministration ikke er inkluderet i følsomhedsanalysen. Der inkluderes heller ikke omkostninger til oplæring i selvadministration, da oplæringen finder sted i første behandlingscyklus, hvor patienterne i begge behandlingsarme er indlagt. Oplæringen forventes derfor ikke at medføre en forskel i ressourceforbrug mellem behandlingsarmene, jf. afsnit 5.2.1.

Medicinrådet vurderer, at AZA klargøres og blandes på sygehusapoteket af en farmakonom eller anden apoteksansat medarbejder, som antages at tage ca. 10 min. Det færdig klargjorte lægemiddel leveres herefter enten til hjemmet eller et lokalt ambulatorium. Hyppigheden af leveringer varierer på tværs af danske hospitaler. Nogle steder leveres AZA én gang pr. behandlingscyklus, mens der andre steder foretages flere leveringer pr. behandlingscyklus. Medicinrådet antager i følsomhedsanalysen én levering pr. behandlingscyklus. Medicinrådet bemærker, at DEC-C og VEN i nogle tilfælde også kan leveres til en medicinboks, men at disse lægemidler oftest udleveres ifm. en planlagt konsultation. Medicinrådet vurderer derfor ikke, at der er grundlag for at justere leveringsomkostningerne for DEC-C og VEN, og den mikrobaserede tilgang anvendes derfor alene i en følsomhedsanalyse vedr. selvadministration af AZA.

I den mikrobaserede tilgang værdisættes personaletid i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning ved anvendelse af de seneste løndata fra Kommunernes og Regionernes Løndatakontor (KRL, juni 2026). Værdisætningen baseres på en antagelse om, at en medarbejder i gennemsnit har 94 effektive arbejdstimer pr. måned. Der anvendes en timeløn på ca. 546 kr. for en farmakonom til klargøring og blanding af AZA. Herudover inkluderes overheadomkostninger, som dækker indirekte omkostninger forbundet med ressourceforbruget på sygehusapoteket, fx rengøring, administrative funktioner samt drift og vedligeholdelse af udstyr og IT-systemer. I overensstemmelse med Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituts metodevejledning estimeres overheadomkostninger som 40 % af de estimerede personaleomkostninger [23] (afsnit 7.2).

5.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til behandlingsmonitorering i analysen, men betegner dem som omkostninger til sygdomshåndtering. Medicinrådet foretager ingen ændringer i ansøgers analyse, men vælger i stedet at beskrive de angivne omkostninger som omkostninger til behandlingsmonitorering.

5.2.1 Omkostninger til behandlingsmonitorering

Ansøger inkluderer omkostninger til behandlingsmonitorering for alle patienter, der modtager DEC-C + VEN. For patienter, der modtager AZA + VEN, inkluderes monitoreringsomkostninger kun for de 20 % af patienterne, der selvadministrerer AZA i hjemmet. For de resterende 80 % af patienterne, som modtager AZA på hospitalet, antages monitoreringen at finde sted ifm. administrationsbesøgene og dermed at være inkluderet i DRG-taksten for administrationen.

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til behandlingsmonitorering fremgår af Tabel 13.

Tabel 13. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til behandlingsmonitorering

Forløb	Frekvens	Varighed	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enheds-omkostning
Konsultation	Hver 28. dag	1,25 timer	MDC17	17MA98: 1-dags-gruppe, pat. mindst 7 år	2.114 DKK

Medicinrådets vurdering af omkostninger til behandlingsmonitorering
Medicinrådet er enig med ansøger i, at monitoreringsomkostninger alene er relevante for patienter, som ikke allerede møder på hospitalet ifm. administration af AZA, da monitoreringen vurderes at være inkluderet i administrationsbesøget og dermed i den tilhørende DRG-takst.

Medicinrådet har dog justeret andelen af patienter, der selvadministrerer AZA, således at 60 % af patienterne fra anden behandlingscyklus antages at selvadministrere AZA i eget hjem (afsnit 5.1.2). For disse patienter inkluderes derfor særskilte monitoreringsomkostninger. I første behandlingscyklus antages monitoreringen at være inkluderet i administrationsbesøget for alle patienter. Da Medicinrådet vurderer, at der er usikkerhed forbundet med andelen af patienter, der kan selvadministrere AZA i dansk klinisk praksis, udføres følsomhedsanalyser, hvor andelen reduceres fra 60 % til henholdsvis 50 % og 20 % fra anden behandlingscyklus (afsnit 7.2).

Medicinrådet vurderer, at monitoreringen medfører et tidsforbrug på 1,5 time pr. behandlingscyklus, fordelt på én times konsultation og 30 minutters blodprøvetagning. Medicinrådet bemærker dog, at monitoreringen i dansk klinisk praksis i nogle tilfælde kan bestå af blodprøvetagning dagen før efterfulgt af en telefonkonsultation den efterfølgende dag, hvilket kan reducere patientens tidsforbrug på hospitalet. Da der ikke findes en ensartet praksis på tværs af landet, inkluderer Medicinrådet ikke dette.

Medicinrådet bemærker, at ressourceforbruget i første behandlingscyklus er højere i klinisk praksis, da patienterne monitoreres for tumorlysesyndrom som følge af behandling med VEN. Monitoreringen indebærer, at patienterne får taget en blodprøve om morgenen før administration af VEN samt en opfølgende blodprøve ca. seks timer senere. Medicinrådet vurderer, at denne monitorering er ens i begge behandlingsarme. Da administration af AZA og oplæring i selvadministration samtidig antages at foregå inden for samme monitoreringsperiode, forventes der ikke forskelle i ressourceforbruget mellem behandlingsarmene i første behandlingscyklus. Der inkluderes derfor ikke særskilte administrations- eller monitoreringsomkostninger.

5.3 Patientomkostninger

Ansøgers antagelser vedr. patienttid fremgår af Tabel 14. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 200 DKK pr. time og transportomkostninger på 150 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets metodevejledning.

Tabel 14. Ansøgers antagelser vedr. patientens tidsforbrug

Aktivitet	Frekvens for aktivitet	Patientens tidsforbrug på aktivitet	Patientens transporttid	Note
Subkutan administration af AZA (80 % af patienterne)	Fem gange hver 28. dag	1,25 timer	0 timer	Anvendes for 80 % af de patienter, der modtager subkutan AZA administreret på hospitalet. Inkluderer monitorering
Konsultation ifm. AZA + VEN (20 % af patienterne)	Én gang hver 28. dag	1,25 timer	0 timer	Anvendes for 20 % af de patienter, der ikke har hospitalsbesøg ifm. administration, og derfor skal møde op til monitorering
Konsultation ifm. DEC-C + VEN	Én gang hver 28. dag	1,25 timer	0 timer	Inkluderer monitorering

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet justerer andelen af patienter, der modtager AZA på hospitalet og dermed har behov for flere hospitalsbesøg pr. behandlingscyklus, fra 80 % til 40 %. Det antages således, at 60 % af patienterne fra anden behandlingscyklus selvadministrerer AZA i hjemmet og alene møder på hospitalet ifm. monitorering, jf. afsnit 5.1.2.

Derudover justerer Medicinrådet patienternes tidsforbrug pr. besøg, jf. afsnit 5.2.1, og inkluderer patientens tidsforbrug ifm. transport. Transporttiden antages at være 90 minutter pr. besøg og er baseret på en gennemsnitlig afstand på 20 km i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning. Medicinrådet bemærker, at transporttiden kan være længere for enkelte patienter (se Tabel 15).

Tabel 15. Medicinrådets antagelser vedr. patientens tidsforbrug fra anden behandlingscyklus

Aktivitet	Frekvens for aktivitet	Patientens tidsforbrug på aktivitet	Patientens transporttid	Note
Subkutan administration af AZA (40 % af patienterne)	Fire gange hver 28. dag	1 time	1,5 time	Gælder de 40 % af patienterne, der modtager subkutan administration på

Aktivitet	Frekvens for aktivitet	Patientens tidsforbrug på aktivitet	Patientens transporttid	Note
				hospitalet. Ét af de fem administrationsbesøg pr. cyklus falder sammen med monitorering og er derfor allerede inkluderet forneden
Konsultation ifm. AZA + VEN (100 % af patienterne)	Én gang hver 28. dag	1,5 time	1,5 time	Gælder 100 % af patienterne. Inkluderer 1 time konsultation og 30 min. blodprøve
Konsultation ifm. DEC-C + VEN	Én gang hver 28. dag	1,5 time	1,5 time	Inkluderer 1 time konsultation og 30 min. blodprøve

6. Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Disse fremgår af Tabel 16.

Tabel 16. Forskelle i antagelser mellem ansøgers analyse og Medicinrådets analyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Fremskrivning af behandlingsvarighed (ToT)	Intervention: ToT-data fra ASCERTAIN-V (log-normal) Komparator: Estimeret på baggrund af den mediane behandlingsvarighed fra VIALE-A (eksponentiel)	Behandlingsvarighed for både intervention og komparator er baseret på ToT-data fra ASCERTAIN-V (eksponentiel)	Afsnit 4.1.1
Tidshorisont (behandlingsstop)	Ca. ved 5,5 måneder	Ved 10 år	Afsnit 4.1.1

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Dosering	DEC-C: RDI på 100 % VEN: RDI på 100 %	DEC-C: RDI på 93 % VEN: RDI på 75 % i første behandlingscyklus og 50 % i efterfølgende behandlingscyklusser	Afsnit 5.1.1
Selvadministration af AZA	20 % af patienterne kan selvadministrere	60 % af patienterne kan selvadministrere fra anden behandlingscyklus (0 % første cyklus)	Afsnit 5.1.2
Behandlingsmonitorering	Én konsultation hver 28. dag af 1,25 times varighed hver behandlingscyklus	Én konsultation hver 28. dag af 1,5 times varighed fra anden behandlingscyklus	Afsnit 5.2.1
Patientomkostninger	Patientens tidsforbrug ifm. transport: ekskluderet Patientens tidsforbrug ifm. administration af AZA: 1,25 time	Patientens tidsforbrug ifm. transport: inkluderet (1,5 time) Patientens tidsforbrug ifm. administration af AZA: 1 time	Afsnit 5.3

7. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse

7.1 Resultat af Medicinrådets analyse

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem DEC-C + VEN og AZA + VEN er ca. [redacted] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. 205.000 DKK. Forskellen drives primært af lægemiddelomkostningerne, som er omkring [redacted] DKK højere for DEC-C + VEN, da det er et dyrere lægemiddel.

Administrations- og patientomkostninger er højere for AZA + VEN, da AZA skal administreres på hospitalet for 40 % af patienterne.

Omkostninger til behandlingsmonitorering er lidt højere for DEC-C + VEN, da alle patienter skal særskilt ind på hospitalet ifm. monitorering, hvorimod én administration pr. behandlingscyklus ved behandling med AZA + VEN foretages ved samme besøg som ved monitoreringsbesøget, se Tabel 17.

Tabel 18 viser lægemiddelomkostningerne pr. lægemiddel.

Tabel 17. Resultatet af Medicinrådets analyse, diskonterede estimater

	DEC-C + VEN	AZA + VEN	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administrationsomkostninger	0	52.150	-52.150
Behandlingsmonitorering	24.154	14.492	9.661
Patienttid	8.569	22.280	-13.711
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabel 18. Resultater for lægemiddelomkostninger, diskonterede estimater

	Lægemiddelomkostning (DKK)
Intervention: DEC-C	[redacted]
Intervention: VEN	[redacted]
Komparator: AZA	[redacted]
Komparator: VEN	[redacted]

7.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultaterne er følsomme overfor ændringer i dosering for DEC-C og i høj grad overfor ændringer i valg af ekstrapoleringsmodel. Dette ses, ved at de inkrementelle omkostninger stiger med ca. [redacted] DKK, når log-normalfordelingen anvendes i stedet for den eksponentielle-fordeling til fremskrivning af behandlingsvarighed. Resultatet er desuden følsomt over for andelen af patienter, der selvadministrerer AZA. Reduceres andelen fra 60 % i hovedanalysen til henholdsvis 50 % og 20 %, reduceres de inkrementelle omkostninger med ca. [redacted] DKK og [redacted] DKK. Resultatet er robust over for anvendelsen af en mikrobaseret tilgang til opgørelse af administrationsomkostninger for AZA. Medicinrådets følsomhedsanalyser sammenlignet med hovedanalysen fremgår af Tabel 19.

Tabel 19. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Resultatet af hovedanalysen			[redacted]
Valg af fremskrivning for behandlingsvarighed (ToT)	Log-normal fordeling i stedet for den eksponentielle-fordeling	Log-normal fordelingen har et godt statistisk fit og bedre visuelt fit (afsnit 4.1.1)	[redacted]
Dosering af DEC-C	RDI på 80 % i stedet for 93 %	Usikkerhed om dosering i dansk klinisk praksis (afsnit 5.1.1)	[redacted]
Mikro-baseret tilgang	Mikrobaseret tilgang til opgørelse af administrationsomkostninger for AZA i stedet for anvendelsen af en DRG-takst.	Usikkerhed om administrationsomkostninger ved selvadministration af AZA (afsnit 5.1.2)	[redacted]
Andel patienter, der selvadministrerer AZA	50 % og 20 % i stedet for 60 % fra anden behandlingscyklus.	Usikkerhed om andelen af patienter, der kan selvadministrere AZA i dansk klinisk praksis (afsnit 5.1.2)	[redacted]

Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punktestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparametrenes fordelinger.

Ansøger har ikke inkluderet parametre til fremskrivning af behandlingsvarighed i PSA'en. Disse parametre er afgørende i estimeringen af de inkrementelle omkostninger, hvorfor undladelsen reducerer validiteten af ansøgers PSA væsentligt. Medicinrådet præsenterer derfor ikke en PSA for sammenligningen af DEC-C + VEN og AZA + VEN for patienter med AML.

8. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 20 opsummerer de væsentligste usikkerheder ved de estimerede inkrementelle omkostninger. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 7.2.

Tabel 20. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved de estimerede inkrementelle omkostninger

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Fremskrivning af behandlingsvarighed (ToT) (Afsnit 4.1.1)	Medicinrådet modellerer på baggrund af ASCERTAIN-V en gennemsnitlig behandlingsvarighed på 12 måneder (1,0 år) for begge arme, svarende til ca. 13 behandlingscyklusser. Der er usikkerhed om fremskrivningen, da enkelte patienter fortsat kan være i behandling efter fem år.	Usikkerheden er undersøgt i en deterministisk følsomhedsanalyse, hvor en anden fremskrivning anvendes, hvor enkelte patienter fortsat er i behandling ved år 10. Dette øger den gennemsnitlige behandlingsvarighed til 16,2 måneder (1,3 år), svarende til ca. 18 behandlingscyklusser, og medfører en meromkostning på ca. [redacted] DKK.
Andel patienter, der selvadministrerer AZA (Afsnit 5.2.1)	I hovedanalysen antages 60 % af patienterne at selvadministrere AZA fra anden behandlingscyklus. Der er usikkerhed om, hvor stor denne andel er i dansk klinisk praksis.	Usikkerheden er undersøgt i følsomhedsanalyser med 50 % og 20 % selvadministration. De inkrementelle omkostninger reduceres med henholdsvis ca. [redacted] DKK og [redacted] DKK sammenlignet med hovedanalysen.
Parameter		
Den samlede parameterusikkerhed	Ansøger har ikke inkluderet parametre til fremskrivning af behandlingsvarighed i PSA'en. Disse parametre er afgørende i estimeringen af de inkrementelle omkostninger.	Den probabilistiske analyse er ikke meningsfuld og den samlede parameterusikkerhed belyses ikke.

Referencer

1. Akut Leukæmi Gruppen i Danmark. Rekommendation for diagnostik, behandling og efterkontrol af akut myeloid leukemi (AML). 2015.

2. Cancer.dk. Cancer.dk. 2021.

3. Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram www.rkkp.dk. Dansk Akut Leukæmi Database & Myelodysplastisk Syndrom Database National årsrapport 2017. 2018.

4. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2020;383(7):617–29.

5. Dansk Akut Leukæmi Database Myelodysplastisk Syndrom Database Årsrapport 2020 For opgørelsesperioden. 2021;(december 2020).

6. Prada-Arismendy J, Arroyave JC, Röthlisberger S. Molecular biomarkers in acute myeloid leukemia. Blood Rev. 2017;31(1):63–76.

7. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. J Clin Oncol. 2017;35(9):934–46.

8. Larønningen S, Arvidsson G, Bray F, Dahl-Olsen ED, Engholm G, Ervik M, Friis S, Gulbrandsen J, Hansen HM, Johannesen TB, Kristensen S, Kristjánsdóttir L, Kønig SM, Lam F, Laversanne M, Lydersen LN, Malila N, Mangrud OM, Miettinen J, Ostenrath AM, Pejicic S, Persson Å, Tian H, Aagnes B, Storm HH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 9.6 (30.06.2026). Assoc Nord Cancer Regist Cancer Regist Nor [internet]. [citeret 26. august 2026]; Tilgængelig fra: Available from: https://nordcan.iarc.fr/

9. Kristensen D. GENETIC AND CYTOGENETIC ALTERATIONS IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA: POPULATION-BASED STUDIES ON ACUTE MYELOID LEUKEMIA [internet]. Aalborg University; 2025 [citeret 23. september 2026]. Tilgængelig fra: https://vbn.aau.dk/da/publications/genetic-and-cytogenetic-alterations-in-acute-myeloid-leukemia-pop

10. Dansk Akut Leukæmi Database. Dataudtræk fra Dansk Akut Leukæmi Database til Medicinrådet i forbindelse med ansøgning om nyt lægemiddel. 2026;

11. Bosshard R, O'Reilly K, Ralston S, Chadda S, Cork D. Systematic reviews of economic burden and health-related quality of life in patients with acute myeloid leukemia. Cancer Treat Rev. 2018;69(March 2018):224–32.

12. Pemberton-Whiteley Z, Nier S, Geissler J, Wintrich S, Verhoeven B, Christensen RO, et al. Understanding Quality of Life in Patients With Acute Leukemia, a Global Survey. J Patient-Centered Res Rev. 2023;10(1):21–30.

13. European Medicines Agency. Assessment report Dacogen: Decitabine [internet]. 2012 [citeret 23. september 2026]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dacogen-epar-public-assessment-report_en.pdf

14. Akut Leukæmi Gruppe (ALG). Behandling af patienter med akut myeloid leukæmi (AML), version 3.0. Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP); 2024.

15. Roboz GJ, Zeidan AM, Mannis GN, Montesinos P, Arnan M, Savona MR, et al. All-Oral Treatment of Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2026;394(21):2107–16.

16. Clinical Study Report A Single-Arm, Open-Label Pharmacokinetic, Safety, and Efficacy Study of ASTX727 in Combination with Venetoclax in Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia. Taiho Oncology, Inc.;

17. Brian A Jonas, Courtney D. Dinardo, Nicola Fracchiolla, Alexander Pristupa, Kenichi Ishizawa, Jie Jin, Marina Konopleva, Yishai Ofran, Pau Montesinos, Tibor Kovacsovics, Jun-Ho Jang, Hagop M. Kantarjian, Wan-Jen Hong, Yinghui Duan, William Ainsworth, Jala KWP. CYP3A inhibitors and impact of these agents on outcomes in patients with acute myeloid leukemia treated with venetoclax plus azacitidine on the VIALE-A study. Blood 2020 136 Suppl 1 50–52.

18. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende venetoclax i kombination med azacitidin til behandling af akut myeloid leukæmi (AML). Medicinrådet; 2022 sep.

19. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera J-M, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2017;376(9):836–47.

20. Taiho Oncology, Inc. INAQOVI in Combination with Venetoclax for AML: Unanchored Indirect Comparisons – Technical Report Version 5.0. Costello Medical; 2026.

21. Di Pasqua LG, Abdallah MM, Feletti F, Vairetti M, Ferrigno A. Venetoclax-Related Neutropenia in Leukemic Patients: A Comprehensive Review of the Underlying Causes, Risk Factors, and Management. Pharmaceuticals. 2024;17(4):484.

22. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Inaqovi: Decitabine / Cedazuridine. European Medicines Agency; 2026.

23. Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Sundhedsøkonomisk analyse og budgetkonsekvensanalyse - Metodevejledning [internet]. Aarhus N: Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut; 2026 apr [citeret 7. oktober 2026] s. 54. Tilgængelig fra: https://www.sundk.dk/media/sq3lsgrc/metodevejledning-for-sundhedsoekonomiske-analyser-og-budgetkonsekvensanalyser-vers10.pdf

9. Sammensætning af fagudvalg

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

10. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25. november 2026	Godkendt af Medicinrådet.

11. Bilag

11.1 In- og eksklusionkriterier i ASCERTAIN-V og VIALE-A-studierne

ASCERTAIN-V	
Inclusion Criteria	**Exclusion Criteria**
Age ≥18 years	History of myeloproliferative neoplasm (including myelofibrosis, essential thrombocythemia, polycythemia vera, CML with/without *BCR-ABL1*, or AML with *BCR-ABL1*)
Histologically confirmed, newly diagnosed AML according to WHO 2016 criteria	Favourable cytogenetic abnormalities: t(8;21), inv(16), t(15;17), or other ATRA-sensitive acute promyelocytic leukemia variants
Expected life expectancy ≥3 months	Known active CNS involvement by AML
Ineligible for intensive induction chemotherapy (IIC), defined as: age ≥75 years, or age 18-74 years with at least one qualifying comorbidity	Known HIV infection
Severe cardiac disorder (e.g. CHF requiring treatment, LVEF ≤50%, chronic stable angina)	Active hepatitis B or C infection with detectable viral load
Severe pulmonary disorder (DLCO ≤65% or FEV_1 ≤65%)	Severe hepatic impairment
Creatinine clearance ≥30 and <45 mL/min	Severe renal impairment (CrCl or GFR <30 mL/min)
Moderate hepatic impairment (bilirubin >1.5 to ≤3×ULN)	Malabsorption syndrome or inability to receive enteral medication
ECOG PS 0-3 in Phase IIA/B (ECOG 4 not eligible)	NYHA class >2 cardiovascular disease
Negative pregnancy test for women of child-bearing potential	Chronic respiratory disease requiring continuous oxygen
Use of highly effective contraception during treatment and for 3 months after last dose	Significant comorbidity judged by investigator to interfere with study participation
Ability to provide informed consent	Clinically significant uncontrolled systemic infection

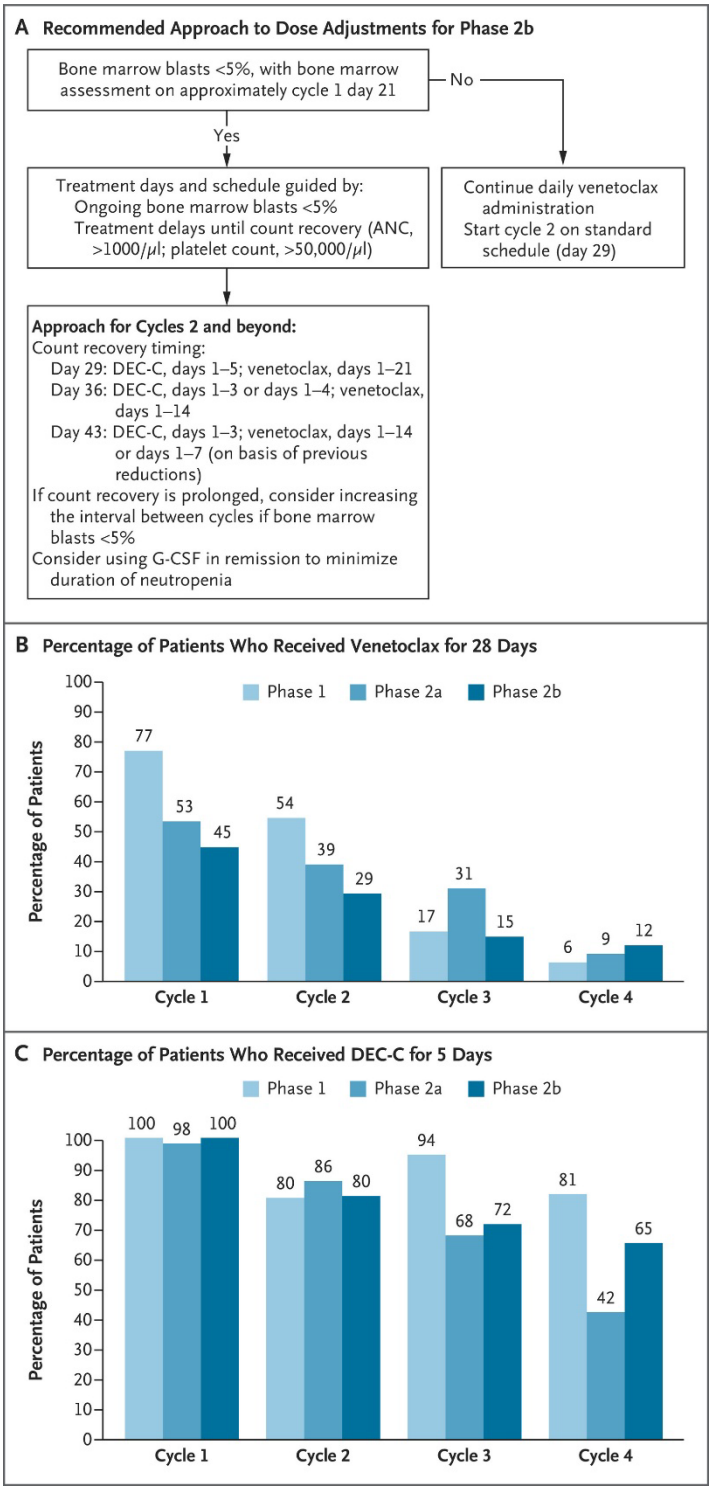
ASCERTAIN-V	
Inclusion Criteria	**Exclusion Criteria**
	Prior malignancy requiring active treatment (with specified exceptions)
	WBC count >25,000/µL (hydroxyurea permitted to reduce count)
	Prior treatment with azacitidine, decitabine, venetoclax, CAR-T therapy, or investigational AML/MDS therapies
	Inability to discontinue strong/moderate CYP3A or P-gp inhibitors prior to treatment start
	Inability to avoid moderate or strong CYP3A inducers
	Concurrent participation in another interventional clinical study
	Known hypersensitivity to decitabine, cedazuridine, venetoclax, or excipients
	Significant psychiatric illness, substance abuse, or other condition likely to impair protocol compliance
	Consumption of grapefruit, Seville oranges, or starfruit within 7 days before treatment start

VIALE-A	
Inclusion Criteria	**Exclusion Criteria**
Confirmed diagnosis of previously untreated AML according to WHO criteria	Prior treatment with a hypomethylating agent (azacitidine or decitabine), venetoclax, chemotherapy for MDS, CAR-T therapy, or investigational AML/MDS therapy
Age ≥18 years	Current participation in another clinical or observational study
Expected life expectancy ≥12 weeks	History of myeloproliferative neoplasm (including myelofibrosis, essential thrombocythemia, polycythemia vera, CML with or without *BCR-ABL1*, or AML with *BCR-ABL1*)

VIALE-A	
Inclusion Criteria	**Exclusion Criteria**
Ineligible for intensive induction chemotherapy because of: age ≥75 years, **or** age 18-74 years with qualifying comorbidities	Favourable-risk cytogenetics including t(8;21), inv(16), t(16;16), or t(15;17) according to NCCN v2.2016
ECOG Performance Status 2-3 (age 18-74 years) as a qualifying comorbidity	Acute promyelocytic leukemia (APL)
History of congestive heart failure requiring treatment, ejection fraction ≤50%, or chronic stable angina	Active CNS involvement by AML
DLCO ≤65% or FEV_1 ≤65%	Known HIV infection
Creatinine clearance ≥30 and <45 mL/min	Active hepatitis B or C infection (except patients with undetectable viral load within 3 months before screening)
Moderate hepatic impairment (bilirubin >1.5 to ≤3.0 × ULN)	Use of strong or moderate CYP3A inducers within 7 days before treatment initiation
Any other comorbidity judged incompatible with intensive chemotherapy and approved during screening	Consumption of grapefruit, Seville oranges, or starfruit within 3 days before treatment initiation
ECOG Performance Status 0-2 for patients ≥75 years	NYHA class >2 cardiovascular disease
ECOG Performance Status 0-3 for patients 18-74 years	Chronic respiratory disease requiring continuous oxygen therapy
Adequate renal function (creatinine clearance ≥30 mL/min)	Significant renal, neurologic, psychiatric, endocrine, metabolic, immunologic, hepatic, cardiovascular, or other medical condition that could interfere with study participation
Adequate liver function (AST ≤3×ULN, ALT ≤3×ULN; bilirubin limits according to age and liver involvement)	Malabsorption syndrome or inability to receive enteral medication
Negative pregnancy test for women of childbearing potential	Clinically significant uncontrolled systemic infection
Use of protocol-specified contraception during treatment and for at least 90 days after last dose	Other malignancy within 2 years prior to study entry (with specified exceptions such as adequately treated carcinoma in situ and non-melanoma skin cancer)

VIALE-A	
Inclusion Criteria	**Exclusion Criteria**
Ability and willingness to provide written informed consent	White blood cell count >25 × 10^9/L (hydroxyurea or leukapheresis permitted before enrolment)

11.2 Beskrivelse af dosisreduktion i ASCERTAIN-V-studiet:



Figur 10: fra Roboz et. Al (2026)[15].

11.3 Beskrivelse af dosisreduktion i VIALE-A-studiet

Tabel 21: dosisreduktion for Venetoclax- og azacitidine dosisjusteringer ved cytopeni i VIALE-A-studiet (kopi af tabel S1 fra DiNardo et. Al (2020)[4]

Treatment Cycle	Efficacy Assessments	Hematology Results on Day 29	Timing of Next Cycle	Dose Modifications
After Cycle 1	CRi; MLFS	Incomplete count recovery	Delay upcoming cycle	Interrupt venetoclax/placebo to allow for ANC recovery from Day 29 until ANC ≥500/µL or for up to 14 days, until Day 42. If there is no recovery by Day 42, discussion between the PI and the Sponsor MD is required. Delay Cycle 2 administration of azacitidine until ANC ≥500/µL or for up to 14 days. Venetoclax/placebo and azacitidine resume on the same day after the interruption.
After Cycle 2	CR, CRi, or MLFS at the end of Cycle 1 or subsequent cycles	New Grade 4 neutropenia lasting ≥1 week after recovery to Grade 1 or 2 neutrophil count, unless due to underlying disease, e.g. relapse	Delay upcoming cycle	Interrupt venetoclax/placebo dosing once the cycle is completed until ANC ≥500/µL or for up to 14 days, unless it is medically necessary to interrupt study drug within the cycle.
After Cycle 3	CR, CRi, or MLFS at the end of Cycle 1 or subsequent cycles	Subjects requiring interruption or delay of study drug administration for cytopenias (including neutropenia or thrombocytopenia)	Delay upcoming cycle	Delay the next treatment cycle until ANC ≥500/µL, platelet count ≥50 × 10^3/µL, or for up to 14 days. Venetoclax/placebo is administered for 21 out of 28 days in subsequent cycles.

Treatment Cycle	Efficacy Assessments	Hematology Results on Day 29	Timing of Next Cycle	Dose Modifications
After Cycle 4: Azacitidine dose reduction	CR, CRi, or MLFS at the end of Cycle 1 or subsequent cycles	Hematologic recovery (ANC $\geq 10^3/\mu L$ or $\geq 10^5/\mu L$) is achieved within 14 days after completion of the cycle	No azacitidine reduction	The duration of venetoclax/placebo is reduced to 21 days of the cycle.
		Hematology recovery (ANC OR PLT) with more than 25% increase above the nadir (midcycle) is not seen by Day 28	Monitor counts and reassess	Reassess counts every 7 days or as often as needed. Refer to the row below.
		If a 25% increase in nadir (midcycle) has not been achieved within 14 days after the completion of a cycle	Reduce azacitidine dose	If recovery is not achieved within 21 days, the azacitidine dose in the next cycle may be adjusted as follows: bone marrow cellularity 15–50%: 50% dose; bone marrow cellularity <15%: 33% dose. *For bone marrow cellularity, use the most recent value.

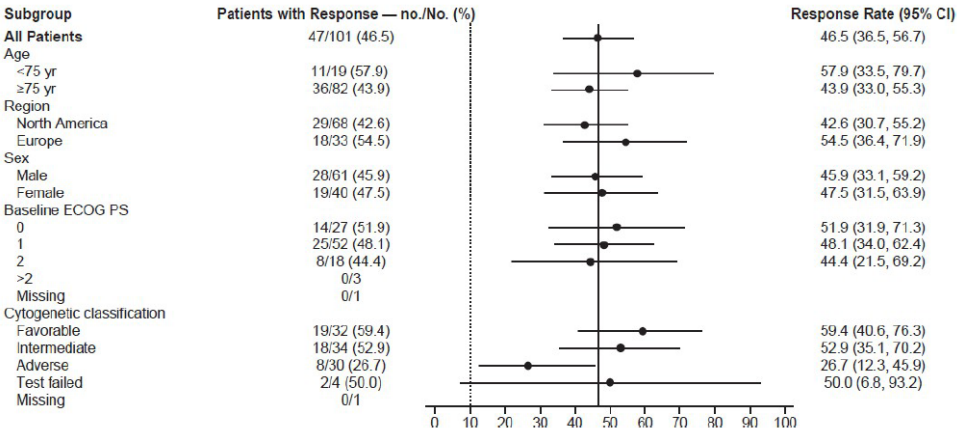
*Resistant Disease or Partial Remission: there is no delay of next cycle. Once these subjects achieve CRi/MLFS, follow steps above in the sequence listed. CRi (ANC ≤ 103/µL or PLT ≤105/µL); MLFS (ANC < 103/µL and PLT < 105/µL)

Tabel 22: Dosisjustering af venetoclax ved samtidig behandling med moderate eller stærke CYP3A-hæmmere i VIALE-A-studiet (kopi af Tabel S2 fra DiNardo et. al 2020 [4])

Venetoclax Dose Modified	Ventoclax Dose if Co-Administered with a Moderate CYP3A or P-gp Inhibitor	Modified Venetoclax Dose if Co-Administered with a Strong CYP3A Inhibitor
100 mg (Cycle 1 Day 1 ONLY)	50 mg	10 mg
100 mg (Cycle 1 Day 2 ONLY)	100 mg	20 mg
400 mg	200 mg	50 mg

Note: After discontinuation of the inhibitor, wait for 2 to 3 days before venetoclax dose is increased back to the previous dose level. Ramp-up is not required upon discontinuation of the inhibitor.

11.4 subgruppeanalyse af komplet responsrate i ASCERTAIN-V



Figur 11: Responsrater i ASCERTAIN-V. CR = komplet remission; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.

Figur 11 viser responsrater opdelt efter patientkarakteristika i ASCERTAIN-V. Der ses lavere responsrater blandt patienter med ugunstig cytogenetisk risiko sammenlignet med patienter med intermediær eller favorabel risiko. Dette er biologisk forventeligt og understøtter relevansen af cytogenetisk risiko som prognostisk faktor i MAIC-analysen.

Medicinrådet

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk