

Medicinrådets vurdering af
belantamab mafodotin i
kombination med bortezomib
og dexamethason til behandling
af patienter med recidiverende
eller refraktær knoglemarvs-
kræft, som har modtaget mindst
én tidligere behandling

Vurdi



Dokumentoplysninger

Godkendt 24. juni 2026

Ikrafttrædelsesdato 24. juni 2026

Dokumentnummer 249628

Versionsnummer 1.2

Sagsoplysninger

Lægemiddel Belantamab mafodotin (Blenrep) i kombination med bortezomib og dexamethason

Indikation Belantamab mafodotin (Blenrep) i kombination med bortezomib og dexamethason til behandling af voksne patienter med recidiveret eller refraktær knoglemarvskræft, der har modtaget mindst én tidligere behandling.

Lægemiddelfirma GSK Denmark

ATC-kode L01FX15

Sagsbehandling

Proces 16-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 30. marts 2026

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 4. maj 2026

Rådets anbefaling 24. juni 2026

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 6 uger og 4 dage (34 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende knoglemarvskræft



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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 25. juni 2026



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet belantamab mafodotin i kombination med bortezomib og dexamethason (BelBorDex) til behandling af patienter med recidiverende og refraktær knoglemarvs-kræft, som har modtaget mindst én tidligere behandling. BelBorDex har tidligere været behandlet i Medicinrådet (januar 2026), og denne vurdering er en revurdering på baggrund af ny pris.

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

Knoglemarvskræft

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

Belantamab mafodotin i kombination med bortezomib og dexamethason

Belantamab mafodotin er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiveret eller refraktær knoglemarvskræft i kombination med bortezomib og dexamethason (BelBorDex) efter mindst én tidligere behandling (2L+ populationen). Belantamab mafodotin er rettet mod B-cell maturation antigen (BCMA). Pga. risiko for øjenbivirkninger ved belantamab mafodotin skal der foretages oftalmologisk undersøgelse før hver af de første fire doser og derefter efter klinisk behov. Belantamab mafodotin administreres intravenøst med en dosis på 2,5 mg/kg hver tredje uge indtil sygdomsprogression. Ved bivirkninger kan dosis af belantamab mafodotin reduceres til 1,9 mg/kg eller udskydes. Det er en væsentlig praktisk ulempe, at der skal foretages oftalmologisk undersøgelse før hver af de første fire doser og derefter efter klinisk behov.

Nuværende behandling i Danmark

Behandlingsalgoritmen for knoglemarvskræft i dansk klinisk praksis ændrer sig hyppigt, fx blev ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) anbefalet af Medicinrådet i september 2025 til en delmængde af 2L+ populationen (lenalidomid-refraktære med performance status på 0-1). I hver behandlingslinje er der flere forskellige mulige behandlingskombinationer. Ansøger har sammenlignet med to relevante komparatorer: Daratumumab i kombination med bortezomib og dexamethason (DaraBorDex) og i kombination med lenalidomid og dexamethason (DaraLenDex). Medicinrådet har yderligere anmodet om cilta-cel og pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason som komparatorer, men det har ansøger ikke leveret.



Effekt og sikkerhed

BelBorDex blev sammenlignet med DaraLenDex via en [redacted], men populationerne, der indgår i [redacted] er for usammenlignelige til at resultaterne (hazardratioer) kan regnes for valide. De estimerede hazardratioer for BelBorDex sammenlignet med DaraLenDex er

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

BelBorDex blev sammenlignet med DaraBorDex i et open-label RCT (DREAMM-7) med 494 deltagere, der blev randomiseret 1:1 og fulgt op til 52 måneder. Den mediane progressionsfri overlevelse var 36,6 måneder for BelBorDex og 13,4 måneder for DaraBorDex, og hazardratioen for progressionsfri overlevelse var 0,41 (95 % CI: 0,31; 0,53). Ved måned 36 var andelen i live 74 % for BelBorDex og 60 % for DaraBorDex, og hazardratioen for mortalitet var på 0,58 (95 % CI: 0,43; 0,79). Eventuelle forskelle i helbredsrelateret livskvalitet (målt ved EQ-5D-3L) mellem BelBorDex og DaraBorDex var typisk mellem 0 og 0,05 (punkttestimater) hen over forskellige tidspunkter, med de fleste konfidensintervaller indenfor området mellem -0,02 og 0,07.

Medicinrådet vurderer, at sikkerhedsprofilen for BelBorDex adskiller sig væsentlig fra DaraBorDex og DaraLenDex, idet øjenrelaterede uønskede hændelser i løbet af DREAMM-7-studiet blev rapporteret hyppigere i BelBorDex-gruppen sammenlignet med DaraBorDex-gruppen (79 % vs. 29 %).

Der er væsentlige usikkerheder i datagrundlaget:

- Population: BelBorDex er indiceret til 2L+ populationen, men idet cilta-cel ikke er anvendt som komparator, vil man i dansk klinisk praksis ikke anvende BelBorDex til de patienter, som er kandidater til cilta-cel. Cilta-cel er anbefalet til 2L+ patienter, som er lenalidomid-refraktære og har performance status 0-1, og dermed vil belantamab-kandidaterne blandt de lenalidomid-refraktære være patienter med performance status 2+. Der var kun 4 % med performance status 2 i DREAMM-7 og ingen med performance status 3+, og derfor er der væsentlig usikkerhed i forhold til overførbare til dansk klinisk praksis.
- DaraBorDex ansås at være en relevant komparator for kun 10-20 % af 2L+ populationen, mens DaraLenDex ansås at være en relevant komparator for 20-30%.
- Effektestimaterne for BelBorDex sammenlignet med DaraLenDex vurderes at være meget usikre - formentlig til BelBorDex' fordel.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets vurdering bygger på to sundhedsøkonomiske analyser med de to komparatorer 1) DaraBorDex og 2) DaraLenDex.

Sammenligningen med DaraBorDex tager primært udgangspunkt i data for OS, PFS og helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D-3L, danske præferencevægte) fra DREAMM-7-studiet.



Sammenligningen med DaraLenDex bygger på en indirekte sammenligning, hvor estimaterne er udledt via en [REDACTED]. Nyttéværdierne for DaraLenDex er antaget lig med DaraBorDex.

Der er væsentlig strukturel usikkerhed forbundet med resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse. Dette skyldes, at målpopulationen for de sundhedsøkonomiske analyser er den del af 2L+ populationen, som ikke er kandidater til cilta-cel. Populationen der er anvendt er en generel 2L+ population, som altså ikke er indsnævret til dem, der ikke er kandidater til cilta-cel.

Derudover bygger sammenligningen med DaraBorDex på et umodent datagrundlag fra DREAMM-7 studiet. Patientpopulationen i dansk klinisk praksis er ældre og har en dårligere performancestatus end i studiet, hvilket gør overførbareheden af effekten til dansk klinisk praksis meget usikker. For sammenligningen med DaraLenDex er HR'ene estimeret på baggrund af en meget usikker [REDACTED], hvor hazardratioen er *biased* til BelBorDex' fordel, hvilket svækker validiteten af anvendte HR'ere til estimering af QALY-gevinster. Konfidensintervallet for den anvendte HR for OS er meget bredt, og således er der både en høj grad af strukturel usikkerhed og parameter-usikkerhed forbundet med analysens resultater. Resultatet af Medicinrådet analyse skal derfor tolkes i lyset af den underliggende strukturelle usikkerhed.

I sammenligningen med DaraBorDex viser resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, at de inkrementelle omkostninger mellem BelBorDex og DaraBorDex er [REDACTED], mens QALY-gevinsten er ca. 1,7 QALY (2,4 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret Tabel 1.

I sammenligningen med DaraLenDex viser resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, at de inkrementelle omkostninger mellem BelBorDex og DaraLenDex er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 2 QALY (3 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel 2.

Resultaterne i sammenligningen med DaraBorDex er behæftet med væsentlig usikkerhed, som både relaterer sig til det kliniske datagrundlag og modelleringen af OS ved brug af umodne data samt parametriske usikkerheder. Ændringer i behandlingsvarighed og anvendelse af SmPC og RDI til beregning af lægemiddelsomkostninger resulterer i en ICER på mellem ca. [REDACTED] til [REDACTED] DKK/QALY.

Resultaterne i sammenligningen med DaraLenDex er behæftet med væsentlig strukturel usikkerhed, som er relateret til usikkerhed vedrørende den anvendte [REDACTED], der ligger til grund for de estimerede OS- og PFS-effekter. Når HR sættes til 1, medfører det, at DaraLenDex dominerer BelBorDex.



Table 1. Result of the Health Economic Main Analysis, Discounted Values, BelBorDex Compared to DaraBorDex

	BelBorDex	DaraBorDex	Forskel
Total costs	████	████	████
Total life expectancy	7,95	5,50	2,44
Total QALY	5,86	4,19	1,67
Difference in costs per life expectancy gained		Calculated with AIP: 1.838.758 Calculated with SAIP: █████	
Difference in costs per life expectancy gained QALY (ICER)		Calculated with AIP: 2.692.781 Calculated with SAIP: █████	

Table 2. Result of the Health Economic Main Analysis, Discounted Values, BelBorDex Compared to DaraLenDex

	BelBorDex	DaraLenDex	Forskel
Total costs	████	████	████
Total life expectancy	7,95	4,93	3,02
Total QALY	5,86	3,76	2,10
Difference in costs per life expectancy gained		Calculated with AIP: 1.616.463 Calculated with SAIP: █████	
Difference in costs per life expectancy gained QALY (ICER)		Calculated with AIP: 2.321.848 Calculated with SAIP: █████	

Budget consequences

Ca. 115 patients per year are expected to be candidates for treatment with BelBorDex for the indicated indication. If BelBorDex is recommended, it is expected that the treatment will receive a market share of 15% of the patients per year, while the remaining patients will be treated with currently standard treatments.

The Health Economic Main Analysis estimates budget consequences at █████ DKK per year, if BelBorDex treatment is not provided. If patients are also provided with BelBorDex treatment, the budget consequences will increase to █████ DKK per year.



Indholdsfortegnelse

1. Baggrund	11
1.1 Om vurderingen	11
1.2 Knoglemarvskræft.....	11
1.3 Belantamab mafodotin (Blenrep)	12
1.4 Nuværende behandling	13
2. Effekt og sikkerhed	14
2.1 Litteratursøgning.....	14
2.2 Kliniske studier	15
2.2.1 DREAMM-7	16
2.2.2 POLLUX.....	16
2.3 Population, intervention, komparator og effektmål.....	17
2.3.1 Population.....	18
2.3.2 Intervention	22
2.3.3 Komparator	22
2.3.4 Efterfølgende behandling	23
2.3.5 Effektmål.....	24
2.4 Sammenligning af effekt	24
2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt.....	24
2.4.2 Oversigt over effektestimater	25
2.4.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)	26
2.4.4 Samlet overlevelse (OS)	31
2.5 Sammenligning af sikkerhed	36
2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	42
3. Helbredsrelateret livskvalitet	43
3.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL	43
3.1.1 Instrument og studiedesign	43
3.1.2 Dataindsamling	43
3.1.2.1 Resultater	44
3.2 Nyttевærdier.....	45
3.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier.....	45
3.2.2 Beregning af nytteværdier	45
3.2.3 Resultater for nytteværdier	46
3.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier.....	47
4. Sundhedsøkonomisk analyse	48
4.1 Grundantagelser	49
4.2 Model.....	49
4.2.1 Datagrundlag.....	49
4.2.2 Modeltype og modelstruktur.....	49
4.3 Omkostninger	52



4.3.1	Lægemiddelomkostninger	52
4.3.2	Administrationsomkostninger	54
4.3.3	Monitoreringsomkostninger	54
4.3.4	Bivirkningsomkostninger	55
4.3.5	Efterfølgende behandlinger	56
4.3.6	Patientomkostninger	58
4.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	60
5.	Resultater	62
5.1.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	62
5.1.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	64
5.2	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse	68
6.	Budgetkonsekvenser	70
6.1	Estimat af patientantal og markedsandel	70
6.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	72
7.	Referencer	73
8.	Sammensætning af fagudvalg	75
9.	Versionslog	76
11.	Bilag	77
11.1	Bilag A	77
11.2	Bilag B	83
11.3	Bilag C	83
11.4	Bilag D	89
11.5	Bilag E	91



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. 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 overførbare 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 75.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
BelBorDex:	Belantamab + bortezomib + dexamethason
DaraBorDex:	Daratumumab + bortezomib + dexamethason
DaraLenDex:	Daratumumab + lenalidomid + dexametason
PomBorDex:	Pom + bortezomib + dexamethason
Blenrep:	Belantamab mafodotin
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRQoL:	Health Related Quality of Life
IPD:	Individual Patient Data
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
MMRM:	Mixed Model for Repeated Measures
MCAR:	Missing Completely At Random
MAR:	Missing At Random
MNAR:	Missing Not At Random
GEE:	Generalized Estimation Equation
OS:	Overall survival
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
PFS:	Progression Free Survival
PH:	Proportional Hazard
TTD:	Time to Treatment Discontinuation



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet belantamab mafodotin (Blenrep) i kombination med bortezomib og dexamethason til behandling af voksne patienter med recidiveret eller refraktær knoglemarvskræft, som har modtaget mindst én tidligere behandling.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden GSK Danmark som fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 29. juli 2025.

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

1.2 Knoglemarvskræft

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

Knoglemarvskræft er den næsthøypigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark, hvor i alt ca. 3.400 patienter anslås at leve med sygdommen. Der diagnosticeres ca. 400 behandlingskrævende patienter om året i Danmark, og medianalderen for patienterne er ca. 72 år [1]. Risikoen for at få knoglemarvskræft stiger med alderen og forekommer lidt hyppigere hos mænd end hos kvinder [2]. Prævalensen er stigende, i takt med at prognosen er blevet bedre.

De seneste år er prognosen for patienter med knoglemarvskræft blevet gradvist forbedret, da der er kommet bedre behandlingsmuligheder. I Dansk Myelomatose Studiegruppens (DMSG) seneste årsrapport fra 2023 er 3-års overlevelsen opgjort til 81 %, 59 % og 69 % for henholdsvis yngre patienter (< 70 år), ældre patienter (> 70 år) og hele patientgruppen, hvor patientgruppen > 70 år bedst svarer til de patienter, som ikke er kandidater til HDT. 5-års overlevelsen for patienter > 70 år er 40 %.



I 2024-2025 er der også tilkommet yderligere nye behandlingsmuligheder i form af selinexor og cilta-cel i 2. linje (2L) og teclistamab i 4. linje (4L), som forventes at påvirke prognosen positivt. Knoglemarvskræft diagnosticeres ved blodprøver, urinprøve, knoglemarvsundersøgelse og CT-scanning af skelettet.

De diagnostiske kriterier, som anvendes i Danmark, er anbefalet af International Myeloma Working Group [3]. Sygdommen er behandlingskrævende ved organpåvirkning, herunder skeletskade, nyrepåvirkning, forhøjet kalk i blodet og blodmangel (myeloma defining events, MDE-kriterier). Hos undergruppen, der endnu ikke har organpåvirkning, men har markant øget risiko for at udvikle dette inden for kort tid, bør behandling overvejes. I kræftcellerne findes der en række forskellige kromosomforandringer (cytogenetiske afvigelser), der har betydning ift. prognosen, og hvordan lægemidlet virker. På den baggrund opdeles sygdommen i højrisiko eller standardrisiko cytogenetik. Ud over den cytogenetiske risikoprofil inddrages følgende faktorer i den prognostiske vurdering: The Multiple Myeloma International Staging System (ISS). Alle faktorer inddrages for at vurdere, om patienten har en højrisikoprofil. I Danmark har risikoprofilen betydning ift. prognostisering og ved deltagelse i forskning, men anvendes ikke rutinemæssigt ved behandlingsvalg. Dette forventes at ændre sig i fremtiden.

1.3 Belantamab mafodotin (Blenrep)

Belantamab mafodotin er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiveret eller refraktær knoglemarvskræft i kombination med bortezomib og dexamethason (BelBorDex), efter mindst én tidligere behandling [4]. Den anbefalede startdosis er 2,5 mg/kg administreret som intravenøs infusion over 30 minutter hver 3. uge. Dosismodifikationer er ofte nødvendige og beskrevet i produktresuméet [4]. Belantamab mafodotin kombineret med pomalidomid og dexamethason er også indiceret til voksne patienter med recidiveret eller refraktær knoglemarvskræft efter mindst én tidligere behandling herunder lenalidomid, men denne kombination er ikke under vurdering i denne rapport.

Belantamab mafodotin er et humaniseret IgG1-kappa monoklonalt antistof konjugeret med det cytotoxiske stof mcMMAF [4]. Det binder til B-cellemodningsantigen (BCMA) på tumorceller, internaliseres og frigiver mcMMAF, som forstyrrer mikrotubuli og inducerer apoptose. Derudover aktiverer det immunresponset via ADCC og ADCP og udløser immunogen celledød, hvilket kan stimulere et adaptivt immunrespons.

Belantamab mafodotin fik (ubetinget) markedsføringstilladelse fra EMA den 23. juli 2025. Det har været vurderet under EMA's accelerated assessment-proces.

Belantamab mafodotin har tidligere været godkendt som monoterapi til patienter med mindst fire tidligere behandlingslinjer, men denne indikation blev trukket tilbage af producenten. Den aktuelle ansøgning repræsenterer derfor en ny indikation.

Behandlingen kræver ikke monitorering under infusion, men der skal foretages øjenundersøgelse før hver af de første fire doser og derefter efter klinisk behov [4].



1.4 Nuværende behandling

Første-linjebehandling omfatter to patientundergrupper; 1) Patienter, der er kandidater til højdosis kemoterapi med autolog stamcellestøtte (HDT), og 2) patienter, der ikke er kandidater til HDT. Se behandlingsalgoritme i Figur 1.

1. linje	<i>kandidater til HDT</i>		<i>Ikke kandidater til HDT</i>	
	induktionsbehandling: bortezomib + lenalidomid + dexamethason + mobiliserende kemoterapi (cyklofosamid) og perifer stamcellehøst + højdosis kemoterapi (melphalan) med stamcellestøtte (HDT) + vedligeholdelsesbehandling: lenalidomid		bortezomib + lenalidomid + dexamethason <i>eller</i> daratumumab + bortezomib + melphalan + prednison <i>eller</i> daratumumab + lenalidomid + dexamethason*	
			overvej lenalidomid + dexamethason	
2. Linje	<i>Kandidat til HDT og lang remission**</i>	<i>lenalidomid og daratumumab-følsomme</i>	<i>lenalidomid-refraktære</i>	<i>daratumumab-refraktære</i>
	2. HDT	daratumumab + lenalidomid + dexamethason	daratumumab + bortezomib + dexamethason <i>eller</i> ciltacabtagene autoleuceel	elotuzumab + lenalidomid + dexamethason <i>eller</i> carfilzomib + lenalidomid + dexamethason
		overvej	ixazomib + lenalidomid + dexamethason <i>eller</i> daratumumab + bortezomib + dexamethason <i>eller</i> pomalidomid + bortezomib + dexamethason <i>eller</i> selinexor + bortezomib + dexamethason <i>eller</i> carfilzomib + dexamethason	
3. Linje +	pomalidomid + bortezomib + dexamethason <i>eller</i> carfilzomib + dexamethason <i>eller</i> pomalidomid + dexamethason <i>eller</i> daratumumab + lenalidomid + dexamethason <i>eller</i> daratumumab + bortezomib + dexamethason <i>eller</i> ciltacabtagene autoleuceel			
		overvej	daratumumab <i>eller</i> pomalidomid + dexamethason	
4. linje	<i>god performance status (ECOG 0-1)</i> teclistamab <i>eller</i> cilta-cel			

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

**uden lenalidomid vedligehold: >18 mdr. fra reinfusion, under lenalidomid vedligehold: 24-36 mdr. fra reinfusion +behandlingerne kan anvendes i senere linjer, hvis patienten ikke er refraktær

Forkortelser: HDT= autolog stamcellestøtte; ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group performance status scale

Figur 1. Behandlingsalgoritme for knoglemarvskræft



Patienter, der er kandidater til HDT

Nydiagnosticerede patienter, der er kandidater til HDT udgør ca. 120 patienter årligt. Behandlingen til denne gruppe omfatter induktionsbehandling, mobiliserende kemoterapi og perifer stamcellehøst, HDT, eventuel konsoliderende behandling og eventuel vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid. I Danmark opstartede ca. 80 % af patienterne lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling i 2022.

Patienter, som oplever sygdomsforværring under lenalidomid vedligeholdelsesbehandling, kan betegnes som refraktære overfor lenalidomid. Det sker ifølge en opgørelse af danske data for ca. 21 % (59 ud af 277), målt efter ca. 2,5 års vedligeholdelsesbehandling. I samme periode er der ca. 25 % (75 ud af 277) som stopper behandlingen grundet bivirkninger. Disse patienter er ikke nødvendigvis refraktære overfor lenalidomid i 2L men vil derimod forventeligt blive det i 3L efter behandling med DaraLenDex i 2L jf. behandlingsalgoritmen.

Behandlingsvalg i 2L og derefter afhænger af tidligere behandling, hvor der ikke genbehandles med et stof patienterne er refraktære overfor. For lenalidomid-refraktære patienter har behandlingen typisk været DaraBorDex i 2L og PomBorDex, CarDex eller PomDex i 3L jf. behandlingsalgoritmen i Medicinrådets behandlingsvejledning for knoglemarvskræft. Ciltacabtagene autoleucel er blevet anbefalet af Medicinrådet i september 2025 til patienter, der er refraktære overfor lenalidomid, og dette lægemiddel forventes derfor også at blive en gængs behandling i 2L, og derfor forventes DaraBorDex anvendt blive anvendt i mindre grad i 2L.

Patienter, der ikke er kandidater til HDT

Nydiagnosticerede patienter, der er uegnede til HDT, udgør ca. 280 patienter årligt. Behandling af dem er i henhold til Medicinrådets lægemiddelrekommandation en kombination af enten bortezomib, lenalidomid og dexamethason (BorLenDex) eller daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison (DaraBorMelPred). Daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason er (DaraLenDex) er i maj 2025 også blevet anbefalet af Medicinrådet, men er endnu ikke indplaceret i behandlingsvejledningen.

Behandlingsvalg i 2L og derefter afhænger af tidligere behandling, hvor der typisk ikke genbehandles med et stof patienterne er refraktære overfor. For lenalidomid-refraktære patienter vil behandlingen typisk være cilta-cel eller DaraBorDex i 2L og PomBorDex, CarDex eller PomDex i 3L jf. behandlingsalgoritmen i Medicinrådets behandlingsvejledning for knoglemarvskræft.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

An søger har udført en tilfredsstillende systematisk litteratursøgning for at muliggøre sammenligningen mellem BelBorDex og DaraLenDex.



2.2 Kliniske studier

Medicinrådet baserer vurderingen af effekt og sikkerhed for BelBorDex og DaraBorDex på DREAMM-7 studiet [5]. Til sammenligning med DaraLenDex anvendes en indirekte sammenligning gennem en [REDACTED] hvor bl.a. POLLUX studiet, som indeholder DaraLenDex [6], indgår Tabel 3). De øvrige studier er ikke beskrevet her, da [REDACTED] alene på baggrund af usammenlignelige populationer i DREAMM-7 og POLLUX vurderes at være uegnet til at sammenligne BelBorDex og DaraLenDex (se afsnit 2.4.1). Beskrivelse af de øvrige studier er dog inkluderet i Bilag A (som rapporteret af ansøger). Medicinrådet inkluderer dog sammenligningen med DaraLenDex, da DaraLenDex er en mere relevant komparator end DaraBorDex.

Tabel 3. Studier anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
DREAMM-7 [NCT04246047]	patienter med recidiverende eller refraktær knoglemarvskræft, som har modtaget mindst én tidligere behandlingslinje og har haft sygdomsprogression under eller efter den seneste behandling.	Belantamab mafodotin+ bortezomib + dexamethason	Daratumumab + bortezomib + dexamethason	Overlevelse, progressionsfri overlevelse, helbredsrelateret livskvalitet, tid-til-respons, varighed af respons, sikkerhed	Overlevelse, progressionsfri overlevelse, helbredsrelateret livskvalitet
POLLUX [NCT02076009]	patienter med recidiverende eller refraktær knoglemarvskræft, som har modtaget mindst én tidligere behandlingslinje og har haft sygdomsprogression under eller efter den seneste behandling.	Daratumumab + lenalidomid + dexamethason	Lenalidomid + dexamethason	Overlevelse, progressionsfri overlevelse, helbredsrelateret livskvalitet, varighed af respons, sikkerhed	POLLUX studiet er inkluderet i [REDACTED].



2.2.1 DREAMM-7

DREAMM-7 [5] er et fase 3, open-label, globalt, randomiseret studie med patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget mindst én tidligere behandlingslinje og har haft sygdomsprogression under eller efter den seneste behandling. Patienter blev ekskluderet fra studiet, hvis deres sygdom var refraktær over for anti-CD38-behandling eller hvis de tidligere havde fået anti-BCMA-behandling. Der indrulleres ikke længere nye patienter, men opfølgning pågår indtil juni 2026.

I alt blev 494 patienter randomiseret i forholdet 1:1 til enten at modtage belantamab mafodotin eller daratumab. Begge behandlingsgrupper skulle modtage bortezomib og dexamethason i de første otte behandlingscyklusser.

BelBorDex-gruppen skulle modtage belantamab mafodotin, administreret intravenøst med en dosis på 2,5 mg/kg på dag 1 i 21-dages cyklusser (hver tredje uge), indtil sygdomsprogression opstod. Dosis af BM kunne reduceres til 1,9 mg/kg eller udskydes for at håndtere bivirkninger.

DaraBorDex-gruppen skulle modtage daratumumab, administreret intravenøst med en dosis på 16 mg/kg hver uge i cyklus 1 til 3, hver tredje uge i cyklus 4 til 8, og hver fjerde uge fra cyklus 9 og frem, indtil sygdomsprogression opstod.

Behandlingen blev fortsat indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet, tilbagetrækning af samtykke eller død (alt efter hvad der indtraf først). Patienterne blev stratificeret efter R-ISS ved screening (I vs. II eller III), tidligere eksponering for bortezomib (ja vs. nej), og antal tidligere behandlingslinjer (én vs. to eller tre vs. fire eller flere). Op til 50 % af de inkluderede patienter kunne have modtaget to eller flere tidligere behandlingslinjer.

2.2.2 POLLUX

POLLUX [6] er et randomiseret, open-label, multicenter fase 3-studie. Patienter med recidiverende eller refraktær knoglemarvskræft, som havde modtaget én eller flere tidligere behandlingslinjer, blev randomiseret til enten at modtage daratumumab + lenalidomid + dexamethason (DaraLenDex) eller lenalidomid + dexamethason (LenDex).

Af de 569 inkluderede patienter blev 286 tildelt DaraLenDex og 283 tildelt LenDex. Patienterne i DaraLenDex-gruppen modtog daratumumab intravenøst i en dosis på 16 mg/kg ugentligt (dag 1, 8, 15 og 22) i 8 uger under cyklus 1 og 2, hver anden uge (dag 1 og 15) i 16 uger (cyklus 3 til 6), og derefter hver fjerde uge.

Lenalidomid blev givet oralt med en dosis på 25 mg på dag 1 til 21 i hver cyklus, hvis kreatininclearance var over 60 ml/minut (eller 10 mg dagligt ved clearance mellem 30 og 60 ml/minut). Dexamethason blev givet med en dosis på 40 mg ugentligt. I daratumumab-gruppen blev dexamethason-dosis delt: 20 mg blev givet før infusion som profylakse mod infusionsrelaterede reaktioner, og 20 mg blev givet dagen efter.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

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	Patienter med recidiverende eller refraktær knoglemarvskræft, som har modtaget mindst én tidligere behandlingslinje og har haft sygdomsprogression under eller efter den seneste behandling.	Den danske patientpopulation er ældre og har højere performance status end i studierne.	Patienter med recidiverende eller refraktær knoglemarvskræft, som har modtaget mindst én tidligere behandlingslinje og har haft sygdomsprogression under eller efter den seneste behandling.
Intervention	Belantamab mafodotin + bortezomib + dexamethason	Interventionen svarer til forventes dansk klinisk praksis.	
Komparator	Daratumumab + bortezomib + dexamethason og daratumumab + lenalidomid + dexamethason	Komparatorerne er relevante, og doseringerne af dem svarer til dansk klinisk praksis, selvom daratumumab gives subkutant i dansk klinisk praksis og intravenøst i studierne. Cilta-cel og PomBorDex er også relevante komparatorer, men ansøger har ikke leveret data for de sammenligninger.	Samme som anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed.
Effektmål	Overlevelse, progressionsfri overlevelse, helbredsrelateret livskvalitet, sikkerhed	Effektmålene er relevante og dækkende.	Overlevelse, progressionsfri overlevelse, helbredsrelateret livskvalitet, sikkerhedsdata til beregninger i den sundhedsøkonomiske model



2.3.1 Population

Patienter med recidiverende eller refraktær knoglemarvskræft, som har modtaget mindst én tidligere behandlingslinje og har haft sygdomsprogression under eller efter den seneste behandling. Baselinekarakteristika ses i Tabel 5. I DREAMM-7 har halvdelen af patienterne fået én tidligere knoglemarvskræftbehandling, og halvdelen har fået mindst to tidligere behandlinger.

Tabel 5. Baselinekarakteristika i DREAM-7 og POLLUX

Karakteristika	DREAMM-7		POLLUX	
	BelBorDex (N=243)	DaraBorDe x (N=251)	DaraLenDex (N=286)	LenDex (N=283)
Medianalder (interval) – år	65 (34–86)	64 (32-89)	65 (34-89)	65 (42-87)
Alderskategori — antal (%)				
18 til <65 år	121 (50)	126 (50)	133 (47)	141 (49,5)
65 til <75 år	85 (35)	95 (38)	124 (43)	108 (38,2)
≥75 år	37 (15)	30 (12)	29 (10)	35 (12,4)
Køn — antal (%)				
Mand	128 (53)	144 (57)	N/A	N/A
Kvinde	115 (47)	107 (43)	N/A	N/A
Race — antal (%)†				
Hvid	206 (85)	203 (81)	207 (72)	186 (65,7)
Sort	8 (3)	12 (5)	5 (2)	11 (3,9)
Asiatisk	28 (12)	33 (13)	54 (19)	40 (16,3)
Vægt, median/gennemsnit (kg)	73,10/76,2 5	79,30/78,1 5	N/A	N/A
Kropsoverfladeareal – median/gennemsnit (m ²)	1,9/1,9	1,9/1,9	N/A	N/A
ECOG performance- status score ≥1 — antal/samlet antal (%)‡	121/242 (50)	134/246 (54)	147/286 (51)	133/283 (47)
0	121 (50)	112 (46)	139 (49)	150 (53)
1	111 (46)	123 (50)	136 (48)	118 (42)
2	10 (4)	11 (4)	11 (4)	15 (5)



Karakteristika	DREAMM-7		POLLUX	
	BelBorDex (N=243)	DaraBorDe x (N=251)	DaraLenDex (N=286)	LenDex (N=283)
R-ISS stadium ved screening — antal (%)				
I	102 (42)	103 (41)	137 (48)	140 (49,5)
II	130 (53)	132 (53)	93 (33)	86 (30,4)
III	9 (4)	14 (6)	56 (20)	57 (20,1)
Ukendt	2 (1)	2 (1)	N/A	
Median tid siden diagnose (interval) – år	4,3 (0,2–26,0)	3,9 (0,1–23,4)	3,48 (0,4–27,0)	4,0 (0,4–21,7)
Cytogenetisk risiko — antal (%)§				
Standard	175 (72)	175 (70)	193 (84,6)	176 (83,4)
Høj	67 (28)	69 (27)	35 (15,4)	35 (16,6)
t(4;14)	41 (17)	42 (17)	10 (4,4)	15 (7,1)
t(14;16)	8 (3)	6 (2)	2 (0,9)	6 (2,8)
del(17p13)	30 (12)	35 (14)	25 (11,0)	20 (9,5)
Mangler eller ikke vurderbar	1 (<1)	7 (3)	N/A	N/A
Andre cytogenetiske abnormiteter — antal (%)				
del(13)	18 (7)	28 (11)	N/A	N/A
del(1p)	22 (9)	31 (12)	N/A	N/A
Hypodiploidi	33 (14)	28 (11)	N/A	N/A
t(11;14)	13 (5)	15 (6)	N/A	N/A
t(14;20)	1 (<1)	1 (<1)	N/A	N/A
1q21+	94 (39)	79 (31)	N/A	N/A
Andre	30 (12)	24 (10)	N/A	N/A
Ekstramedullær sygdom — antal (%)				
Ja	13 (5)	25 (10)	N/A	N/A
Nej	230 (95)	226 (90)	N/A	N/A



Karakteristika	DREAMM-7		POLLUX	
	BelBorDex (N=243)	DaraBorDe x (N=251)	DaraLenDex (N=286)	LenDex (N=283)
Myelom IgG — antal (%)	161 (66)	159 (63)	N/A	N/A
Tidligere behandlingslinjer — antal (%)				
1	125 (51)	125 (50)	149 (52)	146 (52)
2 eller 3	88 (36)	99 (39)	123 (43)	118 (42)
≥4	30 (12)	27 (11)	NR	NR
Median (interval) antal tidligere behandlingslinjer	1 (1-7)	2 (1-7)	1 (1—11)	1 (1-8)
Tid til tilbagefald efter seneste behandling — antal (%)				
≤12 mdr	49 (20)	50 (20)	N/A	N/A
>12 mdr	194 (80)	201 (80)	N/A	N/A
Tidligere proteasomhæmmer — antal (%)				
Enhver	218 (90)	216 (86)	245 (86)	242 (85,5)
Bortezomib	210 (86)	211 (84)	241 (86)	238 (84,1)
Carfilzomib	31 (13)	35 (14)	6 (2)	6 (2,1)
Ixazomib	13 (5)	11 (4)	2 (0,7)	2 (0,7)
Tidligere immunmodulerende lægemidler — antal (%)				
Enhver	198 (81)	216 (86)	158 (55)	156 (55,1)
Lenalidomid	127 (52)	130 (52)	50 (17,5)	50 (17,7)
Thalidomid	121 (50)	144 (57)	122 (43)	125 (44,2)
Pomalidomid	25 (10)	19 (8)	2 (0,7)	0
Tidligere behandling med daratumumab, antal (%)	3 (1)	4 (2)	N/A	N/A



Karakteristika	DREAMM-7		POLLUX	
	BelBorDex (N=243)	DaraBorDe x (N=251)	DaraLenDex (N=286)	LenDex (N=283)
Tidligere autolog stamcelletransplantation, antal (%)	164 (67)	173 (69)	180 (63)	180 (63,6)
Tidligere kemoterapi, antal (%)	198 (81)	206 (82)	268 (93,7)	270 (95,4)
Tidligere glukokortikoider, antal (%)	241 (>99)	247 (98)	280 (98)	281 (99,3)

* Procentdelene summer muligvis ikke til 100 på grund af afrunding.

† Race-kategorierne er baseret på ansøgers afrapportering.

‡ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scorer går fra 0 til 5, hvor højere scorer indikerer større funktionsnedsættelse.

§ Standard cytogenetisk risiko blev defineret som negative resultater for alle højrisiko-abnormiteter: t(4;14), t(14;16) og del(17p13). Høj cytogenetisk risiko blev defineret som tilstedeværelsen af mindst én højrisiko-abnormitet. Højrisiko-abnormiteter blev vurderet ved hjælp af interfase fluorescens in situ hybridisering (FISH) med følgende tærskelværdier fra centrallaboratoriet: 2 % for t(4;14), 2 % for t(14;16) og 5 % for del(17p13).

Medicinrådets vurdering af populationen

Den danske 2L+ population er ældre (median alder på 72 år i Danmark versus 65 år i studierne) og har dårligere performance status end i studierne. BelBorDex har indikation til 2L+ populationen, BelBorDex er indiceret til 2L+ populationen, men idet cilta-cel ikke er anvendt som komparator, vil man i dansk klinisk praksis ikke anvende BelBorDex til de patienter, som er kandidater til cilta-cel (både cilta-cel og belantamab mafodotin er BCMA-targeterende). Cilta-cel er anbefalet til 2L+ patienter, som er lenalimod-refraktære og har performance status 0-1, og dermed vil belantamab-kandidaterne blandt de lenalimod-refraktære være patienter med performance status 2+. Der var kun 4 % med performance status på 2 i DREAMM-7, og ingen med performance status 3+. Dette er en væsentlig usikkerhed i datagrundlaget. Blandt de patienter, der ikke er egnede til eller ikke ønsker cilta-cel, kan der dog være patienter med performance status 0-1.

Det bemærkes, at to baselinevariable kan indikere mindre aggressiv sygdom i BelBorDex-armen end i DaraBorDex-armen: Den mediane tid siden diagnose på 4,3 år for BelBorDex versus 3,9 for DaraBorDex og 5 % med ekstramedullær sygdom i BelBorDex versus 10 % i DaraBorDex.

Det bemærkes desuden, at stadiefordelingen (R-ISS) og andelen med høj cytogenetisk risiko adskiller sig mellem DREAMM-7 og POLLUX. Der kan dog være forskelle i definition af høj cytogenetisk risiko mellem studierne, men der mangler rapporteringsdetaljer i POLLUX for at kunne evaluere dette.



2.3.2 Intervention

I DREAMM-7 var doseringen som følger:

- **Belantamab mafodotin**
 - 2,5 mg/kg intravenøst hver 3. uge (Q3W)
 - Administreres indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet
- **Bortezomib**
 - 1,3 mg/m² subkutant
 - Dag 1, 4, 8 og 11 i hver 21-dages cyklus
 - Op til 8 cyklusser
- **Dexamethason**
 - 20 mg oralt eller intravenøst
 - Dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i hver cyklus
 - Op til 8 cyklusser

Medicinerådets vurdering af intervention

Interventionen afspejler forventet dansk klinisk praksis.

Der skal foretages oftalmologisk undersøgelse før hver af de første fire doser og derefter efter klinisk behov. Dette udgør en væsentlig praktisk ulempe i forhold til håndtering og patientlogistik.

2.3.3 Komparator

Ansøger har sammenlignet med to komparatorer: 1) daratumumab + bortezomib + dexamethason (DaraBorDex) og 2) daratumumab + lenalidomid + dexamethason (DaraLenDex).

Doseringen af DaraBorDex i DREAMM-7 var som følger indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller tilbagetrækning af samtykke:

- **Daratumumab**
 - 16 mg/kg intravenøst
 - Cyklus 1–3: én gang ugentligt (Q1W)
 - Cyklus 4–8: hver 3. uge (Q3W)
 - Fra cyklus 9 og frem: hver 4. uge (Q4W)
- **Bortezomib**
 - 1,3 mg/m² subkutant
 - Dag 1, 4, 8 og 11 i hver 21-dages cyklus



- Op til 8 cyklusser
- **Dexamethason**
 - 20 mg oralt eller intravenøst
 - Dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i hver cyklus
 - Op til 8 cyklusser

Doseringen af daratumumab + lenalidomid + dexamethason i POLLUX var som følger indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller tilbagetrækning af samtykke:

- **Daratumumab (D)**
 - 16 mg/kg intravenøst
 - Ugentligt i de første 8 uger
 - Hver 2. uge i de næste 16 uger
 - Herefter hver 4. uge indtil sygdomsprogression
- **Lenalidomid (R)**
 - 25 mg oralt
 - Dag 1–21 i hver 28-dages cyklus
- **Dexamethason (d)**
 - 40 mg oralt én gang ugentligt

Medicinrådets vurdering af komparator

De to anvendte komparatorer er relevante for vurderingen af BelBorDex. Daratumumab gives subkutant (1800 mg) i dansk klinisk praksis, men effekten er sammenlignelig med den intravenøse dosering anvendt i studierne.

Cilta-cel og PomBorDex er også relevante komparatorer, men ansøger har ikke leveret sammenligninger med disse. Hvis patienterne ikke er lenalidomid-refraktære endnu, kan behandling med DaraLenDex være en prioriteret behandlingsmulighed, da DaraLenDex synes at have bedre effekt end DaraBorDex [7]. Derudover vil behandling med DaraLenDex potentielt gøre, at patienter kan være kandidater til cilta-cel i efterfølgende behandlingslinjer.

Det anslås, at 10-20 % af 2L+ populationen bliver behandlet med DaraBorDex og 20-30 % med DaraLenDex. DaraBorDex er primært relevant som komparator blandt de lenalidomid-refraktære.

2.3.4 Efterfølgende behandling

I DREAMM-7 blev der givet efterfølgende behandling (**Tabel 6**) til 62 patienter (26 %) i BelBorDex-armen og 110 patienter (44 %) DaraBorDex-armen.



Tabel 6. Antal patienter med efterfølgende behandlinger i DREAMM-7

Efterfølgende behandling	BelBorDex (N=243)	DaraBorDex (N=251)
Steroider	52	88
Immunmodulator	43	79
Proteasomhæmmer	29	61
Monoklonalt antistof	37	16
Kemoterapi	16	33
Antistof-lægemiddel konjugat	1	20
Andet	8	9
Bispecifik T-celle engager (BiTE)	5	11
Stamcelletransplantation	2	2
Konstrueret T/NK-celle terapi	0	2

2.3.5 Effektmål

Ansøger har indsendt data for PFS, OS, HRQoL og sikkerhed.

Medicinerådets vurdering af effektmål

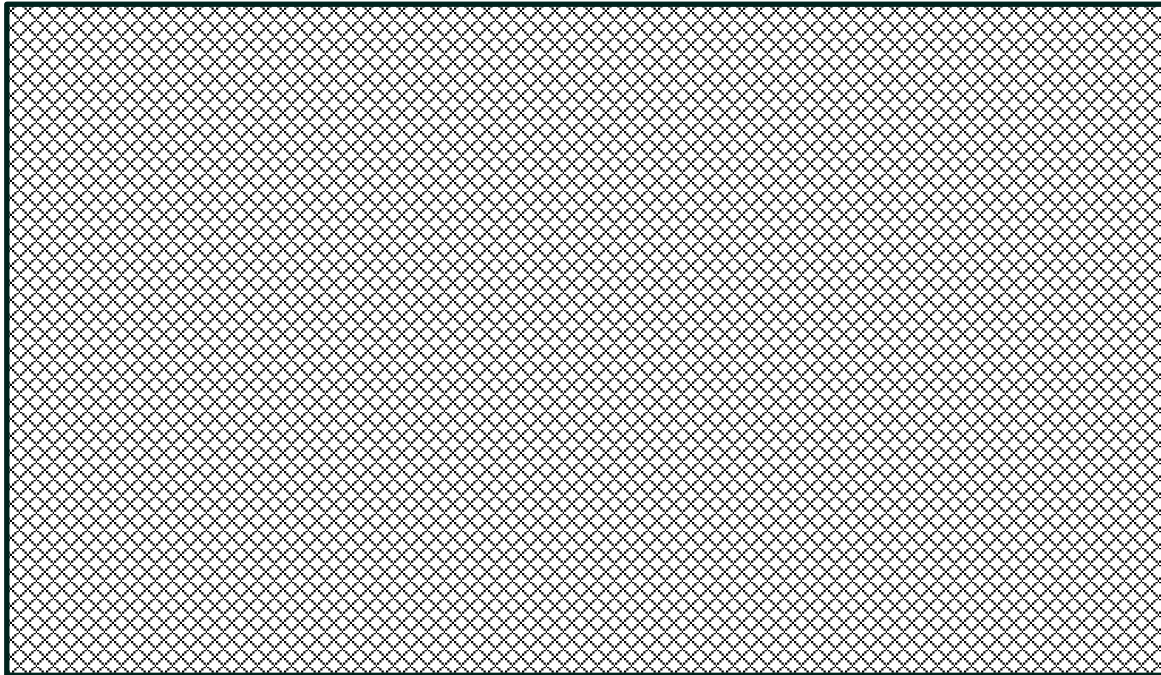
De indsendte effektmål er relevante, og Medicinerådet inkluderer data for alle effektmålene, som er inkluderet i ansøgningen.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger anvender data fra den direkte sammenligning af BelBorDex med DaraBorDex i DREAMM-7. Derudover er der gennemført en indirekte sammenligning med DaraLenDex ved anvendelse af en [REDACTED]



Figur 2. ████████ anvendt til den indirekte sammenligning af BelBorDex og DaraLenDex.

Forkortelser: S=Selinexor; V= Bortezomib; P= Panobinostat; R= Lenalidomide; D=Daratumumab; d= Dexamethason; B= Belantamab; hK= høj dosis carfilzomib; Cy= Cyclophosphamide; I= Isatuximab; K= Carfilzomib; E=Elotuzumab. Interventionsarmen i APEX (bortezomib monoterapi [V]) er antaget at være bortezomib + dexamethason (Vd) for at muliggøre en ████████ ████████

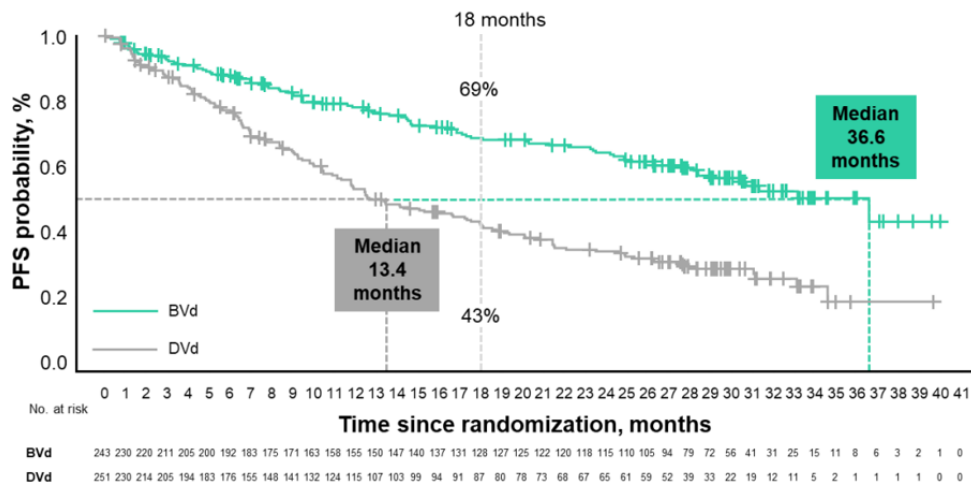
Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at den direkte sammenligning i DREAMM-7-studiet kan ligge til grund for vurderingen af BelBorDex sammenlignet DaraBorDex.

Medicinerådet vurderer, at ████████ er forbundet med betydelig usikkerhed hvilket gør, at sammenligning med DaraLenDex ikke kan regnes som valid. Den betydelige metodiske usikkerhed skyldes blandt andet et utilstrækkeligt forbundet ████████ (interventionsarmen i APEX (bortezomib monoterapi [V]) er antaget at være bortezomib + dexamethason (Vd) for at muliggøre en forbindelse til det eksisterende ████████), forskel i baselinekarakteristika mellem studier (ECOG performance-status og R_ISS stage at screening), variation i antal tidligere behandlinger i APEX-, MM009- og MM010-studierne og at cytogenetisk risiko er ikke rapporteret i disse studier, hvilket forhindrer mulighed for justering herfor i ████████. På baggrund af usikkerhederne i ████████ har Medicinerådet efterspurgt en uforankret ████████, men ansøger vurderer, at ████████ er den mest valide metode for sammenligning med DaraLenDex. På trods af den betydelige usikkerhed inkluderer Medicinerådet sammenligningen – både klinisk og sundhedsøkonomisk, da DaraLenDex er en mere relevant komparator end DaraBorDex.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

I Tabel 7 ses en oversigt over resultaterne fra DREAMM-7, og i Tabel 8 oversigt over resultaterne for den indirekte sammenligning, baseret på ansøgers ████████.



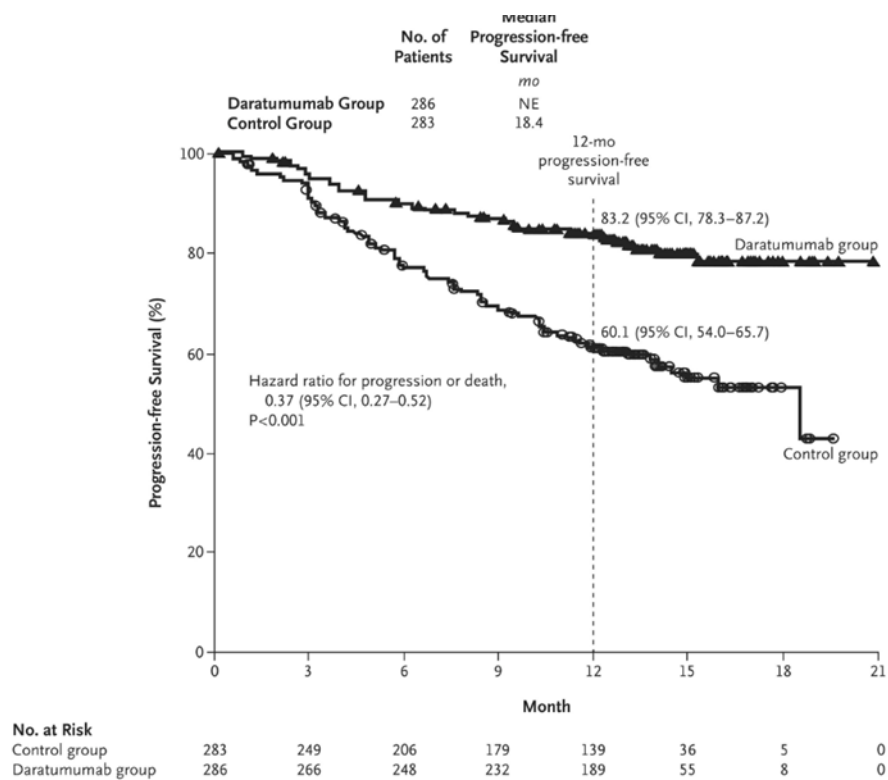
Figur 3. Kaplan-Meier kurver for PFS i DREAMM-7 (ITT-population, BVd=BelBorDex, DVd=DaraBorDex)

Kaplan-Meier plots for 2L, 3L og 3L+ sub-populationer ses i Bilag D. Der ses større forskel mellem BelBorDex og DaraBorDex i 3L+ end i 2L.

DaraLenDex

BelBorDex er sammenlignet med DaraLenDex vha. [redacted] vist i Figur 2, og det resulterer i en hazard ratio [redacted]

POLLUX-studiets PFS-resultater afrapporteres her, fordi det er DaraLenDex-studie, som er inkluderet i [redacted]. I Figur 4 ses KM-kurver for DaraLenDex ('Daratumumab group') og LenDex ('control group') i POLLUX-studiet (ITT-population). Hazardratioen var 0,37 (95 % CI: 0,27; 0,52) for ITT-populationen og 0,41 (95 % CI: 0,26; 0,66) for populationen med én tidligere behandling.



Figur 4. Kaplan-Meier kurver for DaraLenDex ('Daratumumab group') og LenDex ('Control group') PFS i POLLUX (ITT-population)

Medicinerådets vurdering af progressionsfri overlevelse

BelBorDex sammenlignet med DaraBorDex

Der er en PFS-gevinst ved BelBorDex sammenlignet med DaraBorDex. Subgruppeanalyser ift. behandlingslinje indikerer forskelligartede effektestimater, men konsekvensen af dette ift. overførbare til dansk klinisk praksis er usikker, idet de tidligere behandlingslinjer ikke er sammenlignelige mellem DREAMM-7 og dansk klinisk praksis.

BelBorDex sammenlignet med DaraLenDex

Hazard ratioen (baseret på [redacted]) for BelBorDex sammenlignet med DaraLenDex er [redacted], men Medicinerådet vurderer, at denne hazard ratio er formentlig *biased* til BelBorDex' fordel (se afsnit 2.4.1 vedr. usikkerheder i [redacted]). En netværksmetaanalyse fra 2017 [8] tyder på bedre PFS-effekt af DaraLenDeX end DaraBorDex, hvilket er i modsætning til [redacted] resultater.

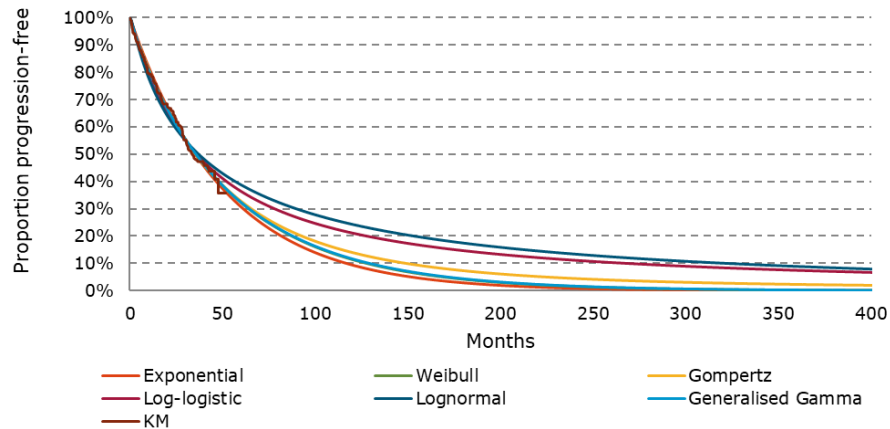
Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

BelBorDex sammenlignet med DaraBorDex

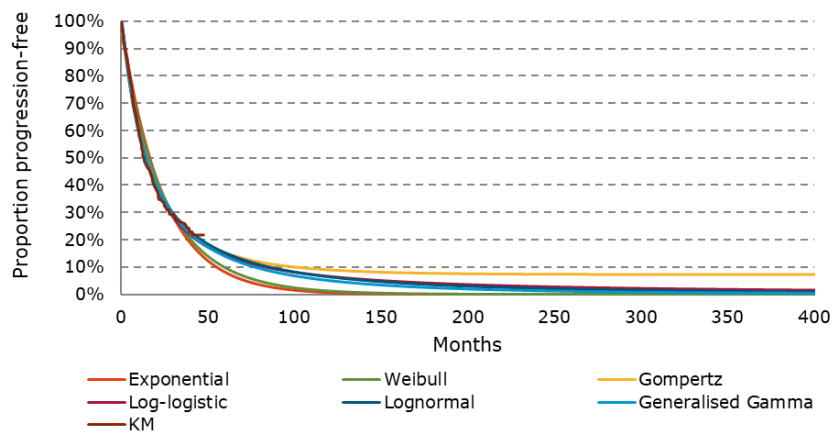
Ansøger fremskriver PFS for BelBorDex og DaraBorDex på baggrund af individdata fra DREAMM-7 studiet ved datacut d. 7. oktober 2024.



Ved fremskrivning af PFS-data sammenligner ansøger seks forskellige parametriske fordelinger. Da antagelsen om proportionale hazards ikke vurderes at være opfyldt, vælger ansøger at modellere de to behandlingsarme separat. De ekstrapolerede kurver for BelBorDex og DaraBorDex præsenteres i Figur 5 og Figur 6.



Figur 5. Parametriske ekstrapolering af PFS for BelBorDex



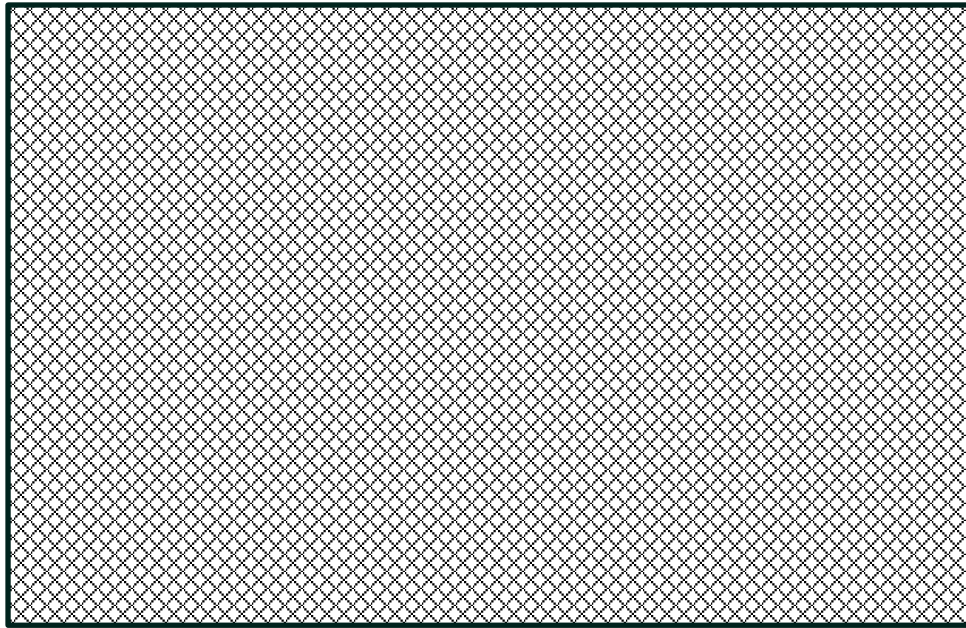
Figur 6. Parametriske ekstrapolering af PFS for DaraBorDex

Ansøger vælger at ekstrapolere PFS-data med en eksponentiel fordeling for både BelBorDex og DaraBorDex. Valg af fordeling baseres primært på en vurdering af, hvorvidt den langsigtede udvikling er klinisk plausibel og sekundært på det statistiske fit mellem kurverne og KM-data. Ifølge informationskriterierne AIC og BIC giver en eksponentiel fordeling den bedste statistiske fit for BelBorDex, mens en log-logistisk fordeling giver den bedste statistiske fit for DaraBorDex. Ansøger argumenterer dog for, at den eksponentielle fordeling giver et mere klinisk plausibelt langsigtet niveau for DaraBorDex end den log-logistiske fordeling og derfor vælges eksponentiel fordeling.



BelBorDex sammenlignet med DaraLenDex

Ansøger udleder den alternative komparatorarm DaraLenDex ved hjælp af hazard ratioen mellem DaraLenDex og BelBorDex [REDACTED] som er estimeret i [REDACTED], og ekstrapoleringsmodellen for BelBorDex. I Figur 7 præsenteres ekstrapoleringerne for BelBorDex, DaraBorDex og DaraLenDex anvendt i ansøgers model.



Figur

7 [REDACTED]
[REDACTED]

I Tabel 9 præsenteres gennemsnitlig og median PFS baseret på ansøgers valg af eksponentialfordelingen til ekstrapolering af BelBorDex og DaraBorDex, samt median og gennemsnitlig PFS for DaraLenDex fra POLLUX-studiet.

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

Behandling	Median PFS fra studierne	Median PFS i modellen	Gennemsnitlig PFS i modellen
BelBorDex	37 mdr.	35 mdr. (3,0 år)	51 mdr. (4,3 år)
DaraBorDex	13 mdr.	17 mdr. (1,4 år)	24 mdr. (2,0 år)
DaraLenDex	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for progressionsfri overlevelse

BelBorDex sammenlignet med DaraBorDex

Medicinrådet vurderer, at den eksponentielle fordeling, som er anvendt til ekstrapolering i begge arme, ikke er klinisk plausibel, da den forudsætter en konstant



risiko for progression over hele modellens tidshorisont, hvilket ikke stemmer overens med forventningen om at risikoen for progression vil falde over tid. Medicinrådet vurderer dog at andre fremskrivninger kan være lige så klinisk plausible bortset fra lognormal og log-logistik fordelinger for BelBorDex samt Gompertz fordelingen for DaraBorDex.

Derimod vurderes fremskrivning med en generaliseret gammafordeling for både BelBorDex og DaraBorDex at kunne være klinisk plausibel, idet den bedre afspejler en faldende risiko og dermed en mere realistisk sygdomsudvikling. Den samme fordeling anvendes for TTD.

BelBorDex sammenlignet med DaraLenDex

Medicinrådet vurderer, at det er forbundet med betydelig usikkerhed at estimere progressionsfri overlevelsen, da sammenligningen hviler på en [REDACTED], der ikke anses for værende valid. Derudover vurderer Medicinrådet, at ansøgers antagelse om proportionale hazards ml. BelBorDex og DaraLenDex ikke er rimelig, og det er derfor tvivlsomt, at den relative forskel mellem hazards vil være konstant over hele modellens tidshorisont.

I Tabel 10 præsenteres gennemsnitlig og median PFS baseret på Medicinrådets valg af ekstrapoleringsfordelinger.

Tabel 10. Medicinrådets antagelser vedr. median og gennemsnitlig PFS, ikke-diskonterede tal

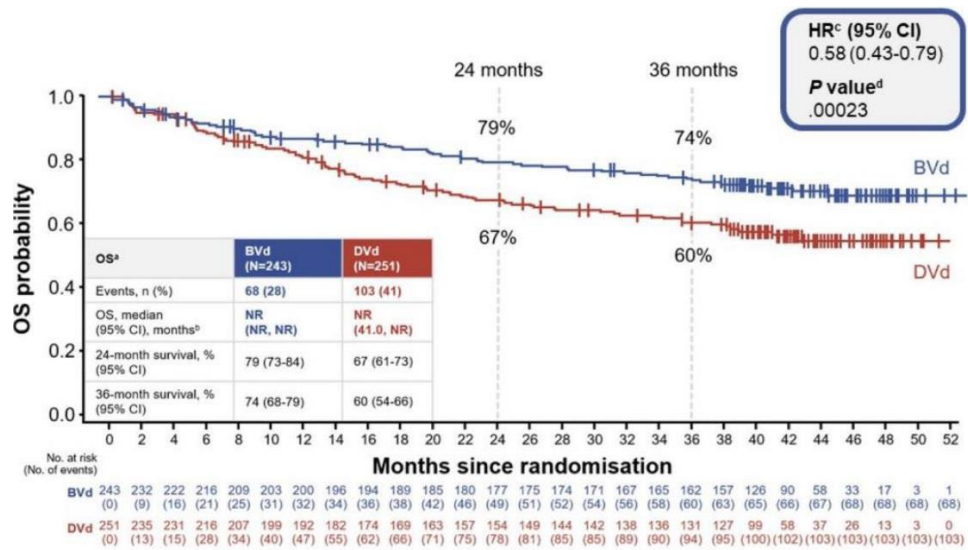
Behandling	Median PFS fra studierne	Median PFS i modellen	Gennemsnitlig PFS i modellen
BelBorDex	37 mdr.	36 mdr. (3,0 år)	54 mdr. (4,5 år)
DaraBorDex	13 mdr.	15 mdr. (1,3 år)	32 mdr. (2,7 år)
DaraLenDex	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.4.4 Samlet overlevelse (OS)

BelBorDex sammenlignet med DaraBorDex

I DREAMM-7-studiet var den mediane OS ikke nået efter en median opfølgningstid på 39 måneder. Der var 53 dødsfald blandt 243 patienter (ca. 22 %) i BelBorDex-gruppen og 89 dødsfald blandt 253 patienter (ca. 35 %) i DaraBorDex-gruppen i ITT-populationen.

HR for død var 0,58 (95 % CI: 0,43; 0,79) for BelBorDex sammenlignet med DaraBorDex. Det blev estimeret, at OS ved 36 måneder er 74 % i BelBorDex-armen og 60 % i DaraBorDex-armen. Resultater for ITT-populationen ses i Figur 8.



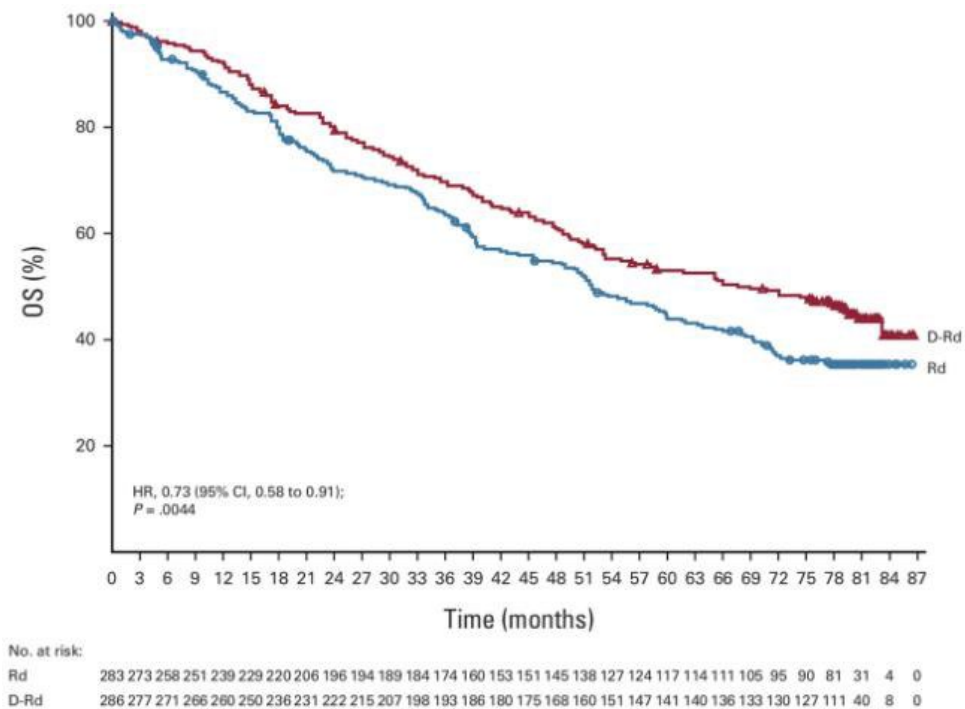
Figur 8. Kaplan-Meier kurver for OS i DREAMM-7 (med seneste datacut)

OS Kaplan Meier plot for 2L, 3L og 3L+ sub-populationer ses i Bilag E. Der ses større forskel mellem BelBorDex og DaraBorDex i 3L+ end i 2L.

DaraLenDex

BelBorDex er sammenlignet med DaraLenDex via [redacted] vist i Figur 2, og hazardratioen for denne sammenligning er [redacted]:

POLLUX-studiets OS-resultater afrapporteres her, fordi det er det DaraLenDex-studie, som er inkluderet i [redacted]. Resultater af DaraLenDex sammenlignet med LenDex (Rd) fra POLLUX-studiet ses i Figur 9.



Figur 9. Kaplan-Meier kurver for OS i POLLUX (ITT-population, D-Rd=DaraLenDex, Rd=LenDex)

Medicinerådets vurdering af samlet overlevelse

BelBorDex sammenlignet med DaraBorDex

Der er en OS-gevinst ved BelBorDex sammenlignet med DaraBorDex. Subgruppeanalyser ud fra antal tidligere linjer i DREAMM-7-studiet, viser at den overlevelsesgevinst ved BelBorDex sammenlignet med DaraBorDex er mindre i 2L subpopulationen end 3L+ populationen, hvilket giver usikkerhed vedr. overførbareheden til dansk klinisk praksis. Forskelle i efterfølgende behandlinger mellem studie og dansk klinisk praksis kan påvirke overførbareheden af overlevelsesestimater til dansk klinisk praksis, men eventuel bias kan ikke retningsbestemmes.

BelBorDex sammenlignet med DaraLenDex

Hazard ratioen (baseret på [redacted]) for BelBorDex sammenlignet med DaraLenDex er [redacted], men Medicinerådet vurderer, at der er væsentlig usikkerhed vedr. [redacted] – se afsnit 2.4.1 og Medicinerådets vurdering af PFS. Medicinerådet udfører en følsomhedsanalyse, hvor HR for både PFS, TTD og PD sættes til 1.

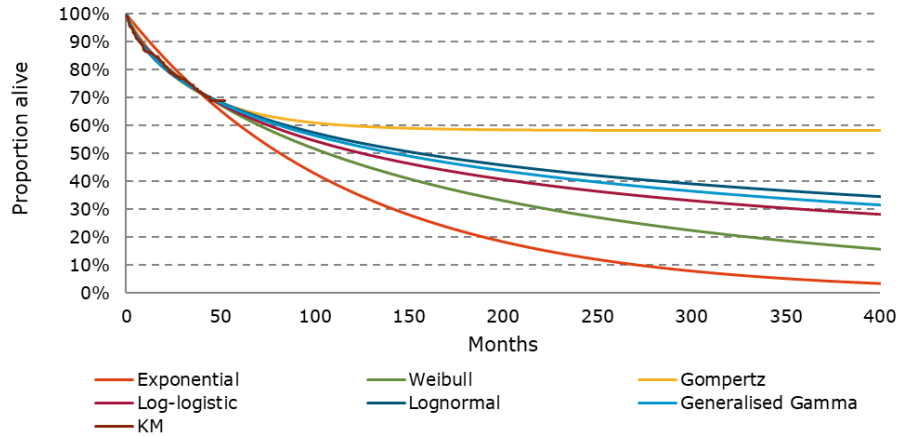
Ekstrapolering af samlet overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

BelBorDex sammenlignet med DaraBorDex

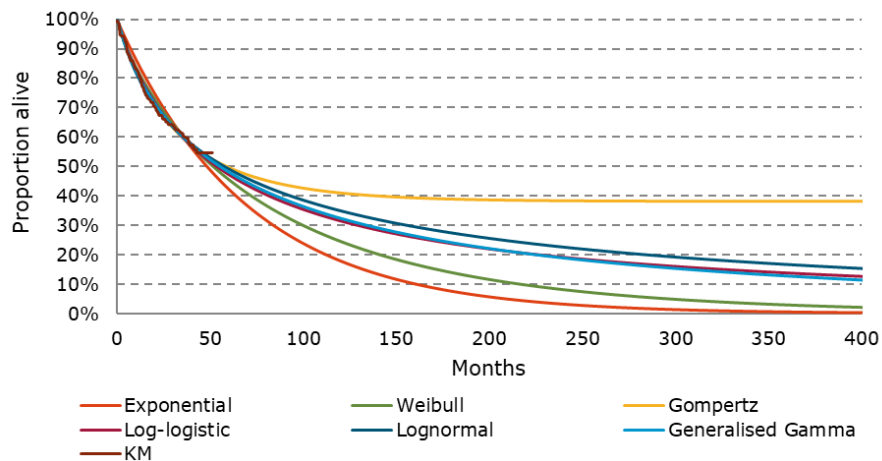
Ansøger fremskriver OS for BelBorDex og DaraBorDex på baggrund af individdata fra DREAMM-7 studiet ved datacut d. 7. oktober 2024, og justerer OS fremskrivning for baggrundsdødelighed.



OS-data for BelBorDex og DaraBorDex fremskrives med seks forskellige parametriske fordelinger og uden afhængighed mellem behandlingsarmene. De ekstrapolerede kurver for BelBorDex og DaraBorDex præsenteres i Figur 10 og Figur 11.



Figur 10. Parametrisk ekstrapolering af OS for BelBorDex



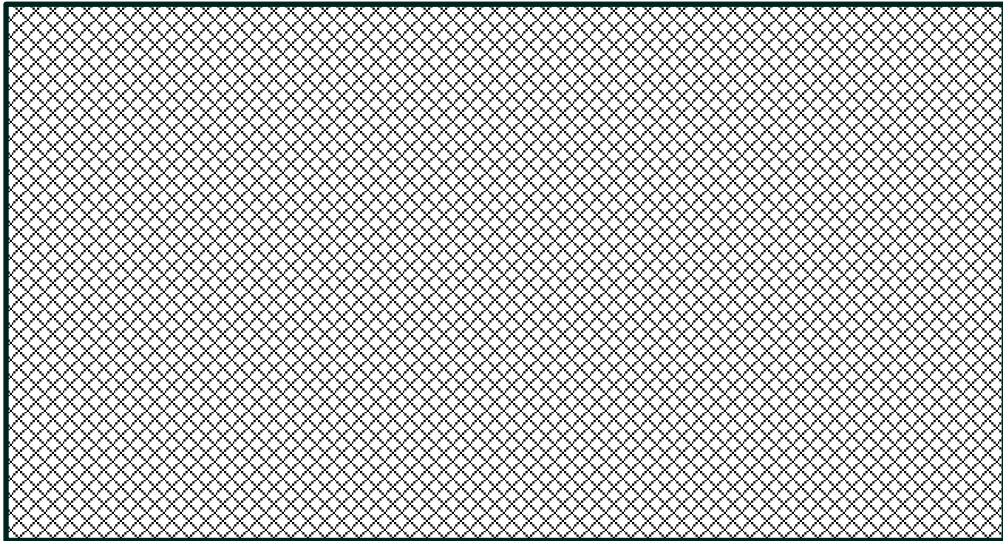
Figur 11. Parametrisk ekstrapolering af OS for DaraBorDex

Ansøger ekstrapolerer BelBorDex og DaraBorDex på baggrund af en eksponentiel fordeling. Valget af fordeling baseres alene på klinisk plausibilitet, da ansøger vurderer, at de resterende fordelinger ikke er klinisk plausible, da de estimerer for høj en andel langtidsoverlevende og flere af fordelingerne viser også plateaudannelse.

BelBorDex sammenlignet med DaraLenDex

For sammenligningen med DaraLenDex anvender ansøger HR fra [redacted] sammen med ekstrapolationsmodellen for BelBorDex-armen til at modellere effekten af DaraLenDex. Ansøger antager derfor, at der er proportionale hazarder mellem BelBorDex og DaraLenDex. Den anvendte HR er [redacted]

I Figur 12 vises de valgte OS ekstrapoleringer og KM-data for BelBorDex og DaraBorDex samt modelleret forløb for DaraLenDex.



Figur

12

Med udgangspunkt i ansøgers valg af fordelinger fås median og gennemsnitlig OS som præsenteret i Tabel 11.

Tabel 11. Ansøgers antagelser vedr. median og gennemsnitlig OS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median OS fra studierne	Median OS i modellen	Gennemsnitlig OS i modellen
BelBorDex	NR	82 mdr. (6,8 år)	108 mdr. (9,0 år)
DaraBorDex	NR	49 mdr. (4,0 år)	69 mdr. (5,8 år)
DaraLenDex	■	■	■

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for samlet overlevelse

Sammenligning med DaraBorDex

Medicinerådet vurderer, at det er forbundet med betydelig usikkerhed at estimere langtidsoverlevelsen for BelBorDex, da data er umodne og der ikke foreligger langtidsopfølgning, som kan understøtte valget af fremskrivningsmetode.

Medicinerådet vurderer, at en eksponentiel fordeling ikke vurderes at være klinisk plausibel, da den forudsætter en konstant risiko for progression over hele modellens tidshorisont, hvilket ikke stemmer overens med forventningen om at risikoen for progression vil falde over tid.

Derimod vurderes fremskrivning med weibull fordeling for begge arme at kunne være klinisk plausibel, idet den bedre afspejler en faldende risiko og dermed en mere realistisk sygdomsudvikling.



I den seneste årsrapport for DMSG fra 2023 er 5-års overlevelsen for ældre patienter på nuværende standardbehandling (> 70 år) 40 %. 5-års overlevelsen ved valg af weibull fordelingen for DaraBorDex er ca. 46 %, hvilket er højere end forventningen i dansk klinisk praksis. Derfor er der en risiko for, at effekten for komparator overestimeres en smule i den sundhedsøkonomiske analyse. Da der ikke findes kliniske studier, der i højere grad afspejler erfaringerne fra dansk klinisk praksis, har Medicinrådet ikke mulighed for at anvende en mere plausibel fordeling i den sundhedsøkonomiske analyse.

Data fra DREAMM-7 er baseret på kort opfølgningstid og er umodne. Det er derfor meget usikkert, hvor stor en andel langtidsoverlevende, der vil være ved behandling med BelBorDex. Medicinrådet udarbejder derfor en følsomhedsanalyse, hvor en lognormal fordeling (som har det bedste statistiske fit) anvendes, da den giver flere langtidsoverlevende end weibull fordelingen.

Sammenligning med DaraLenDex

Medicinrådet vurderer, at det er forbundet med betydelig usikkerhed at estimere langtidsoverlevelsen, da OS data er umodne, og sammenligningen hviler på en [redacted], der ikke anses for værende valid. Derudover vurderer Medicinrådet, at ansøgers antagelse om proportionale hazards ml. BelBorDex og DaraLenDex ikke er rimelig, og det er derfor tvivlsomt, at den relative forskel mellem hazards vil være konstant over hele modellens tidshorisont.

Netværksmetaanalysen fra 2017 tyder på bedre effekt af DaraLenDeX end DaraBorDex [8], men det modsatte fremgår af Figur 12, hvilket understøtter, at resultaterne fra [redacted] ikke er valide.

I Tabel 12 præsenteres gennemsnitlig og median OS baseret på Medicinrådets valg af ekstrapoleringsfordelinger.

Tabel 12. Medicinrådets antagelser vedr. median og gennemsnitlig OS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median OS fra studierne	Median OS i modellen,	Gennemsnitlig OS i modellen
BelBorDex	NR	107 mdr. (8,9 år)	121 mdr. (10,1 år)
DaraBorDex	NR	52 mdr. (4,3 år)	80 mdr. (6,7 år)
DaraLenDex	[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.5 Sammenligning af sikkerhed

DREAMM-7: BelBorDex sammenlignet med DaraBorDex

Sikkerhedsanalysepopulationen for DREAMM-7-studiet bestod af alle randomiserede deltagere i ITT-populationen, som havde modtaget mindst én dosis af



forsøgsbehandlingen. Deltagerne blev analyseret i forhold til den behandling, de faktisk modtog. Efter den første uønskede hændelse skulle *investigator* proaktivt følge hver deltager ved efterfølgende besøg/kontakter. Alle uønskede hændelser skulle følges, indtil hændelsen var løst, stabiliseret, på anden måde forklaret, eller deltageren var *lost-to-followup*.

Alle patienter i begge arme af sikkerhedsanalysepopulationen oplevede ≥ 1 uønskede hændelse.

Tablet 13. Uønskede hændelser i DREAMM-7

Uønskede hændelser	BelBorDex (N=242)		DaraBorDex (N=246)	
	Alle grader n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle grader n (%)	Grad ≥ 3 n (%)
Enhver uønsket hændelse	242 (100)	230 (95)	246 (100)	192 (78)
Blod- og lymfesystemlidelser				
Enhver	185 (76)	151 (62)	158 (64)	109 (44)
Trombocytopeni	167 (69)	134 (55)	122 (50)	87 (35)
Anæmi	46 (19)	20 (8)	65 (26)	25 (10)
Infektioner				
Enhver	170 (70)	75 (31)	166 (67)	49 (20)
Pneumoni	44 (18)	28 (12)	22 (9)	10 (4)
Coronavirus sygdom 2019	58 (24)	14 (6)	49 (20)	11 (4)
Øvre luftvejsinfektion	48 (20)	0	49 (20)	0
Øjenrelaterede hændelser				
Enhver	191 (79)	82 (34)	72 (29)	7 (3)
Sløret syn	160 (66)	53 (22)	26 (11)	2 (1)
Tørre øjne	123 (51)	17 (7)	17 (7)	0
Fotofobi	114 (47)	5 (2)	6 (2)	0
Øjenirritation	103 (43)	12 (5)	13 (5)	0
Fremmedlegemefornemmelse i øjet	106 (44)	8 (3)	10 (4)	0



Uønskede hændelser	BelBorDex (N=242)		DaraBorDex (N=246)	
	Alle grader	Grad ≥3	Alle grader	Grad ≥3
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Øjensmerter	77 (32)	2 (1)	8 (3)	0
Katarakt	49 (20)	17 (7)	25 (10)	1 (<1)
Andre hændelser				6 (2)
Diarré	78 (32)	9 (4)	77 (31)	
Perifer sensorisk neuropati	61 (25)	2 (1)	51 (21)	10 (4)
Perifer neuropati	50 (21)	3 (1)	55 (22)	1 (<1)
Forstoppelse	46 (19)	2 (1)	56 (23)	10 (4)
Træthed	47 (19)	9 (4)	48 (20)	6 (2)
Forhøjet alanin-aminotransferase	45 (19)	14 (6)	29 (12)	3 (1)
Feber (pyreksi)	39 (16)	1 (<1)	25 (10)	3 (1)
Kvalme	38 (16)	2 (1)	30 (12)	0
Søvnløshed	37 (15)	3 (1)	47 (19)	2 (1)
Forhøjet aspartat-aminotransferase	36 (15)	3 (1)	13 (5)	0
Forhøjet γ -glutamyltransferase	22 (9)	22 (9)	11 (4)	4 (2)
Rygsmarter	8 (3)	3 (1)	36 (15)	5 (2)
Infusionsrelateret reaktion	78 (32)	1 (<1)	42 (17)	4 (2)

Da deltagerne i BelBorDex -gruppen forblev i behandling længere end deltagerne i DaraBorDex -gruppen, blev der udført en post-hoc-analyse for at estimere effekten af behandlingseksponeringstid.

Efter justering for tid på forsøgsbehandling var de eksponeringstidsjusterede rater 68,8 og 62,4 hændelser pr. 100 personår for henholdsvis BelBorDex- og DaraBorDex-grupperne.



Forekomsten af alle dosisændringer pga. uønskede hændelser var højere i BelBorDex - gruppen sammenlignet med DaraBorDex -gruppen. De mest almindelige uønskede hændelser, der førte til behandlingsophør i BelBorDex -gruppen, var relateret til perifer neuropati, lungebetændelse og infektioner. De mest almindelige uønskede hændelser, der førte til behandlingsophør i DaraBorDex -gruppen, var relateret til perifer neuropati og COVID-19 (med eller uden lungebetændelse).

Uønskede hændelser i øjnene:

I løbet af DREAMM-7-studiet blev øjenrelaterede uønskede hændelser rapporteret hyppigere i BelBorDex-gruppen sammenlignet med DaraBorDex-gruppen (79 % vs. 29 %). Ved uønskede hændelser i øjnene blev dosis nedjusteret. Af de øjenrelaterede uønskede hændelser i BelBorDex-gruppen førte 9 % til behandlingsstop. Tabel 14 opsummerer øjenrelaterede uønskede hændelser i begge behandlingsarme.

Tabel 14. Øjenrelaterede uønskede hændelser, der forekommer hos ≥ 5 % af patientpopulationen i mindst én af grupperne

Uønskede hændelser	BelBorDex (N=242)		DaraBorDex (N=246)	
	Alle grader	Grad ≥ 3	Alle grader	Grad ≥ 3
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Uønskede hændelser i øjnene	██	██	██	██
Sløret syn	██	██	██	██
Tørre øjne	██	██	██	██
Øjenirritation	██	██	██	██
Synsnedsættelse	██	██	██	██
Fotofobi	██	██	██	██
Fremmedlegemefornemmelse i øjne	██	██	██	██
Øjensmerter	██	██	██	██
Øget tåreflåd	██	██	██	██
Nedsat synsstyrke	██	██	██	██
Dobbeltsyn	██	██	██	██

BCVA/synsstyrke (Best Corrected Visual Acuity) måles typisk med Snellen-brøker som 20/25, 20/50, 20/200. Ved 20/50 ser patienten ser 20 fod, hvad en person med normalt syn ser på 50 fod. Ved tidspunktet for den primære analyse havde 82 patienter (34 %



med en BCVA-score på 20/25 eller bedre i mindst ét øje ved baseline oplevet en forværring i begge øjne til 20/50 (svarende til 40 % syn) eller værre. Et fald til 20/200 (10 % syn) i begge øjne forekom hos 2 % (Tabel 14). Den mediane tid til første hændelse var 73,5 dage (105 dage for hændelser med forværring til bilateralt 20/200). I alt var 98 % af disse hændelser ophørt ved analysens tidspunkt, med en median tid til bedring på 22 dage (19 dage for hændelser med synsnedsættelse).

I en post-hoc-analyse vendte BCVA tilbage til baseline-niveau (20/25 eller bedre i mindst ét øje) efter første forværring hos 94 % af de patienter, der havde haft et fald til 20/50 i begge øjne, og hos 80 % af dem, der havde haft et fald til 20/200 i begge øjne. Den mediane tid til bedring efter første hændelse var ni uger for dem med fald til 20/50 og tolv uger for dem med fald til 20/200 (Tabel 15).

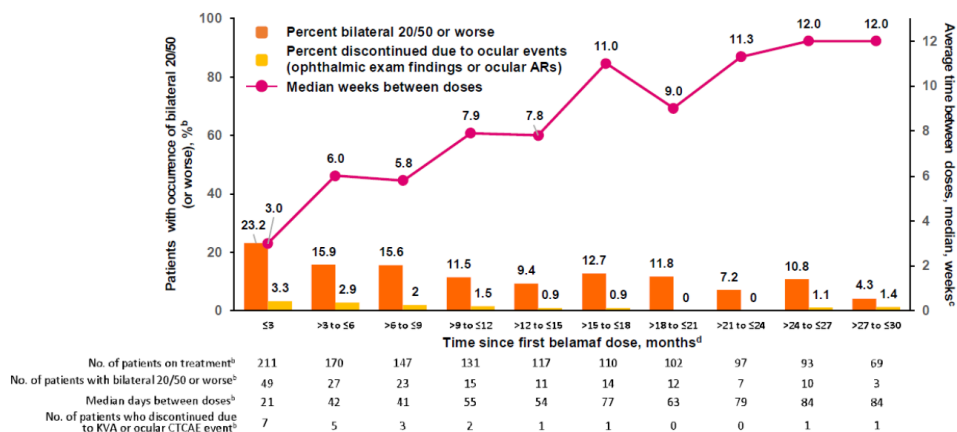
Tabel 15. Ændringer i synsstyrke

BelBorDex	Bilateralt forværret BCVA hos patienter med normal baseline (20/25 eller bedre)	
	20/50 eller værre	20/200 eller værre*
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

*Kun patienter med baseline synsstyrke på 20/25 eller bedre i ≥ 1 øje med forværring under studiet til 20/50 eller 20/200 i hvert øje ved samme besøg. †Opløsning (post-hoc) blev defineret som tilbagevenden til baseline synsstyrke (20/25 eller bedre i ≥ 1 øje). ‡Forbedring blev defineret som bilateral forbedring til bedre end 20/50 (eller 20/200).

Den mediane tid mellem doser steg med behandlingens varighed, men forekomsten af BCVA-forværring faldt, og andelen af behandlingsstop pga. uønskede hændelser i øjnene var lav. Data om forekomst af bilateralt BCVA 20/50 eller værre og tidsintervallet mellem doser i forhold til behandlingens varighed er vist i Figur 13.

Forekomsten af øjenuønskede hændelser (CTCAE) var generelt lavere efter de første tre måneders behandling.



Figur 13. Forekomst af bilateral BCVA 20/50 eller værre og tid mellem doser under behandling i DREAMM-7

^aKun behandlingsperioden med BM blev medtaget i post-hoc-analyser.

^bKun patienter med 20/25 eller bedre i ≥1 øje ved baseline er medtaget.

^cGennemsnit af antal dage mellem doser for hver patient pr. interval er anvendt.

^dGrafen er afkortet ved 30 måneder, da data ud over 30 måneder repræsenterede et lavt antal patienter i behandling (>30 til ≤33 måneder: N=42; >33 til ≤36 måneder: N=20; >36 til ≤39 måneder: N=8; >39 til ≤42 måneder: N=3).

POLLUX: DaraLenDex sammenlignet med LenDex

I Tabel 16 ses de hyppigst forekommende uønskede hændelser i POLLUX.

Tabel 16. Uønskede hændelser i POLLUX

Uønskede hændelse	DaraLenDex, n (%)		LenDex, n (%)	
	N=283		N=281	
	Alle hændelser	Grad 3+	Alle hændelser	Grad 3+
Neutropeni	168 (59,4)	147 (51,9)	121 (43,1)	104 (37,0)
Anæmi	88 (31,1)	35 (12,4)	98 (34,9)	55 (19,6)
Trombocytopeni	76 (26,9)	36 (12,7)	77 (27,4)	38 (13,5)
Febril neutropeni	16 (5,7)	16 (5,7)	7 (2,5)	7 (2,5)
Lymfopeni	17 (6,0)	15 (5,3)	15 (5,3)	10 (3,6)
Diarré	121 (42,8)	15 (5,3)	69 (24,6)	9 (3,2)
Fatigue	100 (35,3)	18 (6,4)	78 (27,8)	7 (2,5)
Øvre luftvejsinfektion	90 (31,8)	3 (1,1)	58 (20,6)	3 (1,1)



Uønskede hændelse	DaraLenDex, n (%)		LenDex, n (%)	
	N=283		N=281	
	Alle hændelser	Grad 3+	Alle hændelser	Grad 3+
Forstoppelse	83 (29,3)	3 (1,1)	71 (25,3)	2 (0,7)
Hoste	82 (29,0)	0	35 (12,5)	0
Muskelspasmer	73 (25,8)	2 (0,7)	52 (18,5)	5 (1,8)
Nasopharyngitis	68 (24,0)	0	43 (15,3)	0
Qualme	68 (24,0)	4 (1,4)	40 (14,2)	0
Pyreksi	57 (20,1)	5 (1,8)	31 (11,0)	4 (1,4)
Insomni	55 (19,4)	1 (0,4)	55 (19,6)	2 (0,7)
Dyspnø	52 (18,4)	9 (3,2)	32 (11,4)	2 (0,7)
Rygsmarter	50 (17,7)	4 (1,4)	48 (17,1)	4 (1,4)
Opkastning	47 (16,6)	3 (1,1)	15 (5,3)	2 (0,7)
Asteni	45 (15,9)	8 (2,8)	36 (12,8)	7 (2,5)
Perifert ødem	43 (15,2)	0	37 (13,2)	3 (1,1)
Pneumoni	40 (14,1)	22 (7,8)	37 (13,2)	23 (8,2)

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Medicinerådet vurderer, at sikkerhedsprofilen for BelBorDex adskiller sig væsentlig fra DaraBorDex og DaraLenDex, idet øjenrelaterede uønskede hændelser i løbet af DREAMM-7-studiet blev rapporteret hyppigere i BelBorDex-gruppen sammenlignet med DaraBorDex-gruppen (79 % vs. 29 %).

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

- **Population:** BelBorDex er indiceret til 2L+ populationen, men idet cilta-cel ikke er anvendt som komparator, vil man i dansk klinisk praksis ikke anvende BelBorDex til de patienter, som er kandidater til cilta-cel. Cilta-cel er anbefalet til 2L+ patienter, som er lenalidomid-refraktære og har performance status 0-1, og dermed vil belantamab-kandidaterne blandt de lenalidomid-refraktære være patienter med performance status 2+. Der var kun 4 % med performance status 2 i DREAMM-7, og ingen med performance status 3+. Dette er en væsentlig usikkerhed i datagrundlaget i forhold til overførbare til dansk klinisk praksis.
- **Komparator:**



- Cilta-cel og PomBorDex er relevante komparatorer, som ikke er inkluderet.
- DaraLenDex-sammenligningen er baseret på en [redacted], som ikke kan regnes for valid (se afsnit 2.3.1). Dog inkluderes sammenligningen med DaraLenDex, da DaraLenDex er en mere relevant komparator end DaraBorDex.
- DaraBorDex anslås at kun være en relevant komparator for 10-20 % af 2L+ populationen.
- Effekt af BelBorDex overfor DaraBorDex: Der er forskelligartede relative effekter for 2L versus 3L. Betydningen af dette for overførbareheden til dansk klinisk praksis er usikker, idet de tidligere behandlingslinjer i DREAMM-7 ikke sammenlignelige med dansk klinisk praksis.

3. Helbredsrelateret livskvalitet

3.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger har afrapporteret HRQoL ved anvendelse af EQ-5D-3L instrumentet fra DREAMM-7-studiet. Afrapporteringen bygger på data-cut d. 7. oktober 2024.

Table 17. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Data-cut	Anvendelse	Kilde	Beskrivelse
EQ-5D-3L	Den 7. oktober 2024	Nytteværdier i PF og PD	DREAMM-7	3.1.1

3.1.1 Instrument og studiedesign

EQ-5D-3L er et standardiseret og generisk instrument til måling af helbredsrelateret livskvalitet og består af to dele: EQ-5D-indekset og EQ VAS. Udvikling i patienternes besvarelser ang. deres helbredsrelaterede livskvalitet præsenteres både ved brug af EQ VAS og EQ-5D-indekset, hvor EQ VAS alene beskriver patienternes oplevede livskvalitet, mens EQ-5D-3L-besvarelserne er vægtet med den generelle befolknings præferencer for patienternes afrapporterede helbredsrelaterede livskvalitet.

3.1.2 Dataindsamling

Målinger blev udført ved baseline (før første behandlingscyklus) og derefter hver sjette uge (Q6W), så længe patienterne var i behandling. Derudover blev EQ-5D-3L – uanset behandling eller ej - indsamlet ved 3, 6 og 12 måneder, ved afslutning af behandlingen og ved sidste opfølgning efter progression.

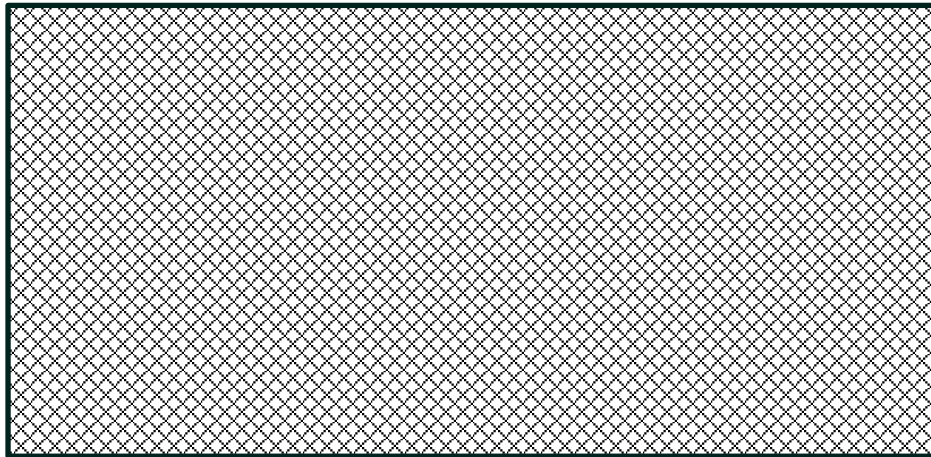
Der observeres hurtigt faldende besvarelsesandele i de to behandlingsarme og lidt lavere besvarelsesandele siden randomisering for komparator (se Bilag C).



Ansøger oplyser, at manglende besvarelser primært skyldes behandlingsophør. Det er dog ikke analyseret, hvilke patienter, der hhv. besvarer og ikke besvarer spørgeskemaet. Ansøgeren oplyser, at der er foretaget en følsomhedsanalyse for at undersøge, hvordan manglende data kan påvirke helbredsrelateret livskvalitet. Resultaterne af denne analyse er ikke indsendt.

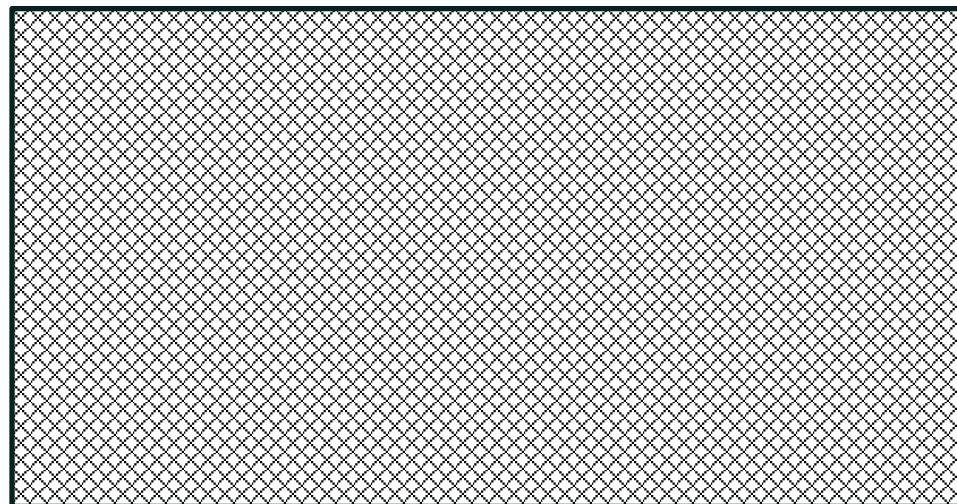
3.1.2.1 Resultater

I Figur 14 og Figur 15 fremgår gennemsnitlige udvikling fra baseline i EQ-5D-3L-index og VAS.



Figur

14



Figur

15



Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Overordnet viste EQ5D-3L, at behandling med BelBorDex ikke forværede patienternes helbredsrelaterede livskvalitet sammenlignet med behandling med DaraBorDex.

Resultatet er dog behæftet med væsentlige usikkerheder herunder, at

- det er usikkert, om antal besvarelse under PF og PD helbredsstadier.
- forskelle i patientkarakteristika ml. patienter, der besvarer og ikke besvarer, er ukendte.

3.2 Nytteværdier

3.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

Til beregning af nytteværdier anvendes besvarelser fra det generiske instrument EQ-5D-3L indsamlet i DREAMM-7-studiet. Besvarelserne er konverteret til nytteværdier med danske præferencevægte [9]. Nyttværdierne er aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning [10], så nytteværdierne er aftagende med alderen som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende levealder.

Tabel 18. Grundlag for estimering af nytteværdier

Instrument	Præferencevægte	Kilde	Kort beskrivelse
EQ-5D-3L	DK	DREAMM-7	Fra samme studie, der informerer klinisk effekt og sikkerhed

3.2.2 Beregning af nytteværdier

Ansøger rapporterer stadiespecifikke nytteværdier. I PF estimeres dog forskellige nytteværdier for hhv. patienter på behandling (PF on-tx) og af behandling (PF off-tx). Derudover rapporterer ansøger behandlingsspecifikke nytteværdier, som er kun angivet for PF-stadiet (se Tabel 19).

I analysen anvender ansøger de behandlingsspecifikke nytteværdier i det PF-stadie. Derudover anvender ansøger stadiespecifikke nytteværdi estimat for PD-stadiet, dvs. det samme estimat for begge arme (se Tabel 20).

For at estimere gennemsnitlige nytteværdier for helbredsstadierne blev der anvendt generalized estimating equations model (GEE). Modellen inkluderede alle tilgængelige EQ-5D-3L målinger på tværs af besøg og tog højde for korrelationen mellem gentagne målinger hos samme patient over tid. Modellen inkluderede baseline-nyttværdi, helbredsstadier og behandlingsarm som kovariater for at justere for individuelle forskelle i baseline HRQoL og behandlingseffekter over tid.



3.2.3 Resultater for nytteværdier

Stadiespecifikke og behandlingsspecifikke nytteværdier, som er angivet i ansøgningen, fremgår af Tabel 19.

Tabel 19. Rapporterede nytteværdier

Helbredsstadie	Nytteværdi (95 % CI)	Instrument, præferencevægt	Kilde
Helbredsstadier HRQoL			
PF (on-tx)	0.799 (0.790-0.810)	EQ-5D-3L, DK	DREAMM-7 data on file
PF (off-tx)	0.800 (0.780-0.820)	EQ-5D-3L, DK	DREAMM-7 data on file
PD	0.775 (0.750-0.800)	EQ-5D-3L, DK	DREAMM-7 data on file
Behandlingsspecifikke HRQoL for PF-stadiet			
BelBorDex	0.810 (0.790-0.830)	EQ-5D-3L, DK	DREAMM-7 data on file
DaraBorDex ■■■	0.790 (0.770-0.810)	EQ-5D-3L, DK	DREAMM-7 data on file

Tabel 20. Anvendte nytteværdier

Helbredsstadie	Nytteværdi (95 % CI)	Instrument, præferencevægt	Kilde
Helbredsstadier HRQoL			
PD	0.775 (0.750-0.800)	EQ-5D-3L, DK	DREAMM-7 data on file
Behandlingsspecifikke HRQoL for PF-stadiet			
BelBorDex	0.810 (0.790-0.830)	EQ-5D-3L, DK	DREAMM-7 data on file
DaraBorDex ■■■	0.790 (0.770-0.810)	EQ-5D-3L, DK	DREAMM-7 data on file



Ansøger har inkluderet fald i nytteværdier i forbindelse med øjen-relaterede uønskede hændelser af grad 3+, som patienten oplever i forbindelse med bivirkninger på behandling med BelBorDex, indtil ophør af behandlingen. Fald i nytteværdi for tørre øjne er baseret på Schiffman et al. studiet (2003) [11] og fald i nytteværdier for sløret syn og keratopati er antaget lig med tørre øjne.

Fald i nytteværdier pga. andre behandlingsrelaterede bivirkninger er kun inkluderet i første cyklus for alle behandlingsarme. Ud fra bivirkninger i Tabel 21, er neutropeni, anæmi og pneumoni inkluderet for alle behandlingsarme. Derudover er febril neutropeni kun inkluderet i DaraLenDex armen for at beregne fald i nytteværdien.

Tabel 21. Fald i nytteværdi som følge af behandlingsrelateret bivirkninger i ansøgers sundhedsøkonomiske model

	Fald i nytteværdi	Instrument	Anvendte præferencevægte	Reference
Neutropeni	-0.15	EQ-5D	UK	[12]
Anæmi	-0.31	EQ-5D	UK	[12]
Pneumoni	-0.19	EQ-5D	UK	[12]
Febril neutropeni	-0.15	EQ-5D	UK	Antaget lig med neutropeni
Keratopati (grad 3+)	-0.16	NA	NA	Antaget lig med tørre øjne
Blurred vision (grad 3+)	-0.16	NA	NA	Antaget lig med tørre øjne
Tørre øjne (grad 3+)	-0.16	NA	NA	Time trade-off metoden er brugt [11]

3.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Medicinrådet vurderer, at datagrundlaget for og tilgangen til beregning af nytteværdierne, herunder anvendelsen af studiedata med EQ-5D-3L og danske præferencevægte, er tilstrækkeligt, men at EQ-5D-5L er Medicinrådets foretrukne instrument.

Medicinrådet vurderer generelt, at det er usikkert om livskvaliteten mellem interventionen og de to komparatorer er forskellig i PF, da der er flere væsentlige usikkerheder vedr. indsamlingen og behandlingen af data, herunder

- Ansøger har anvendt en GEE-model, der kun er unbiased under Missing Completely At Random (MCAR), men MCAR er en stærk og ofte urealistisk antagelse i kliniske studier. Vægtet GEE kan håndtere Missing At Random (MAR) og i visse tilfælde Missing Not At Random (MNAR), men ansøger har ikke dokumenteret eller diskuteret om MAR er plausibel.



- Der er en risiko, at livskvaliteten blandt patienter, der hhv. besvarer spørgeskemaet og ikke besvarer spørgeskemaet er forskellig.
- Ansøger nævner behandlingsophør som årsag til manglende besvarelser, men samtidig estimerer ansøger forskellige nytteværdier for patienter on/off behandling. Det er ikke oplyst, hvor mange besvarelser, nytteværdierne estimeres på baggrund af.

Disse usikkerheder har givet anledning til, at Medicinrådet anvender én nytteværdi for PF og ikke behandlingsspecifikke nytteværdier. Nytteværdierne i PF sættes lig med den stadiespecifikke nytteværdi for PF(on-tx) for alle arme. Det bemærkes, at forskellen mellem nytteværdierne i PF (on-x) og PF (off-x) er minimal.

Ansøger har ikke oplyst antal besvarelser i PF- og PD-stadierne og der er uklarhed om manglende data og analysemetoden, hvilket medfører, at resultaterne er behæftet med betydelig usikkerhed. For at belyse hvor robust resultaterne af analysen er overfor ændringer i nytteværdier, udfører Medicinrådet følsomhedsanalyser, hvor nytteværdierne varieres med +/- 5 % samlet for PD-/PF-stadierne og enkeltvis for PD-stadiet.

Nytteværdierne for DaraLenDex er antaget lig med DaraBorDex. Netværksmetaanalysen fra 2017 indikerer bedre effekt for DaraLenDex end for DaraBorDex [8], hvilket muligvis kunne afspejle sig i helbredsrelateret livskvalitet. Derfor gennemfører Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor nytteværdierne varieres med +/- 5 % samlet for PD-/PF-stadierne og enkeltvis for PD-stadiet.

Medicinrådet inkluderer fald i nytteværdier for trombocytopeni (-0,31) for BelBorDex og DaraBorDex [13]. Derudover ekskluderer Medicinrådet fald i nytteværdi for neutropeni for DaraLenDex og justerer fald i nytteværdier for febril neutropeni for DaraLenDex til -0,39 [14]. Medicinrådet vurderer, at det er usikkert om livskvalitetsmålingen opfanger forskelle i bivirkningsprofiler, men anvender ansøgers øvrige antagelser, da dette vurderes at have minimal betydning for analysens resultat.

4. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse består af to cost-utility-analyser, som tager udgangspunkt i ansøgers sammenligning af behandling med BelBorDex over for hhv. DaraBorDex og DaraLenDex. Analysens hovedresultat er et estimat af de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) til behandling af voksne patienter med recidiveret eller refraktær knoglemarvskræft, som har modtaget mindst én tidligere behandling.

Sammenligning med DaraBorDex er baseret på ITT-populationen fra DREAMM-7 studiet, hvor der anvendes PFS- og OS-data, som beskrevet i afsnit 10345021.3.10344960.2.4.3 0 og afsnit 10345021.4.42.4.4. For sammenligningen med DaraLenDex anvender ansøger data fra [REDACTED].



4.1 Grundantagelser

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv, hvor effekten (QALY) og omkostningerne diskonteres med 3,5 % pr. år, jf. Medicinrådets metodevejledning. Medianalderen for patienterne ved opstart af behandling i modellen er 70 år og den anvendte tidshorizont i den sundhedsøkonomiske analyse er 30 år. Ansøger anvender en cykluslængde på en uge. Ansøger har anvendt aldersjustering af nytteværdier (se afsnit 3.2.1) og justering for baggrunds dødelighed i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning [10].

Medicinrådets vurdering af analysetype og grundantagelser

Medianalder for patienter i Danmark er ca. 72 år. Derfor justeres alderen i den sundhedsøkonomiske analyse til gennemsnitligt 72 år ved baseline, og tidshorizonten som konsekvens deraf til 28 år. Medicinrådet anvender ansøgers øvrige tilgang og antagelser vedrørende analyseperspektiv.

4.2 Model

4.2.1 Datagrundlag

Analysen for BelBorDex vs. DaraBorDex er baseret på DREAMM-7-studiet. Der anvendes PFS-, OS- og TTD-data fra DREAMM-7, mens for komparatoren DaraLenDex, modelleres PFS- og OS-kurver ved at anvende HR, der er estimeret i [REDACTED].

4.2.2 Modeltype og modelstruktur

Ansøger har benyttet en partitioned survival model til at estimere de inkrementelle QALY'er og omkostninger forbundet med behandling med BelBorDex sammenlignet med DaraBorDex og DaraLenDex.

Modellen består af tre helbredsstadier:

- Progressionsfri sygdom (PF)
- Progredieret sygdom (PD)
- Død.

Alle patienter starter i stadiet for progressionsfri sygdom (PF) og bevæger sig over tid til det absorberende stadie død med mulighed for at tilbringe tid i stadiet progredieret sygdom (PD) undervejs, se Figur 16.

Når patienterne er i PF-stadiet, kan de både være i behandling og ikke være i behandling. Om patienterne antages at være i behandling afhænger af "time to treatment discontinuation" (TTD), som angiver andelen på behandling i PF-stadiet.

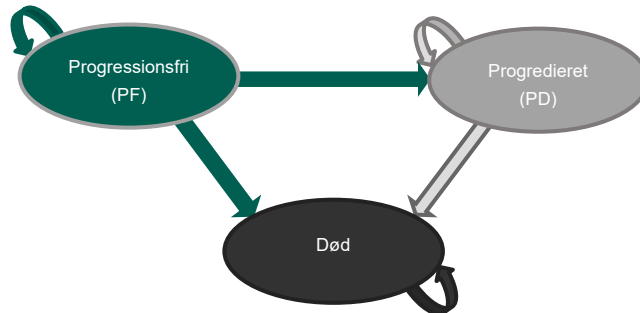
Den tid, patienterne befinder sig i de enkelte stadier, estimeres ud fra ekstrapolerede PFS- og OS-data. Andelen af patienter i PFS-stadiet i en given cyklus bestemmes ud fra



den ekstrapolerede PFS-data, mens andelen af patienter i stadiet død i en given cyklus bestemmes ud fra den ekstrapolerede OS-data.

Andelen af patienter i PD-stadiet i en given cyklus er bestemt af forskellen mellem PFS- og OS-data, da det er patienter, hvis sygdom er progredieret, men som fortsat er i live.

Valg af ekstrapolering af PFS- og OS-data er beskrevet i afsnit 0 og 10345021.4.42.4.4.



Figur 16. Illustration af modelstrukturen

Behandlingsvarighed

BelBorDex og DaraBorDex

For at estimere den gennemsnitlige behandlingsvarighed og de samlede lægemiddelomkostninger for BelBorDex og DaraBorDex, anvender ansøger tid til behandlingsstop (time-to-treatment discontinuation, TTD)-data fra DREAMM-7-studiet. Det er nødvendigt at fremskrive de observerede TTD-data, da opfølgningstiden i studierne er kortere, end den anvendte tidshorisont.

Ansøger fremskriver TTD-data ved hjælp af seks forskellige parametriske fordelinger, men vælger samme fordeling som for PFS i analysen. Ansøgers fremskrivning af TTD-kurver for BelBorDex og DaraBorDex er præsenteret i ansøgningen, bilag D.3.

BelBorDex og DaraLenDex

For at estimere behandlingsvarigheden for BelBorDex og DaraLenDex anvender ansøger PFS HR fra [redacted] som en proxy for behandlingsophør.

Tabel 22 viser de estimerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder samt gennemsnitlig tid i helbredsstadierne PFS og OS, som benyttes i ansøgers analyse.

Tabel 22. Modelleret gennemsnitlig behandlingsvarighed samt tid i PFS og OS i ansøgers analyse, (ikke diskonterede)

Behandling	Behandlingsvarighed [måneder]	PFS [måneder]	OS [måneder]
BelBorDex	27,06	50,88	107,51
DaraBorDex	20,53	24,06	69,19



Behandling	Behandlingsvarighed [måneder]	PFS [måneder]	OS [måneder]
------------	-------------------------------	---------------	--------------

DaraLenDex

■

■

■

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

Medicinrådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Samlet set vurderer Medicinrådet, at ansøgers modelstruktur er behæftet med nogen usikkerhed, idet der er tale om en simplificeret tilgang til modellering af sygdommen efter progression på den behandlingslinje, som interventionen omhandler. Indenfor knoglemarvskræft er der en række effektive behandlingsmuligheder efter 2L og 3L og effekten af disse kan påvirke overlevelsen og livskvaliteten i forskellig grad, hvilket simplificeres med et samlet PD-stadie, der skal dække over et samlet efterfølgende sygdomsforløb, hvor patienterne kan opleve stabil sygdom og flere progressionsfrie perioder.

Medicinrådet anvender ansøgers antagelse om behandlingsvarighed, men i en følsomhedsanalyse vil ændre alle behandlingsalternativer til at være behandling til progression i modellen, da anvendelse af PFS sikrer ensartet tilgang på tværs af behandlingsarmene.

Medicinrådet bemærker, at der er usikkerhed om behandlingsvarigheden, og nogle patienter vil fx stoppe behandling før progression. Hyppigheden af dette samt tid fra stop af behandling til progression kan muligvis adskille sig behandlingsarmene imellem, som bidrager med usikkerhed til analysen. Medicinrådet vurderer dog, at dette ikke kan belyses på retvisende vis i en følsomhedsanalyse.

Tabel 23 viser de estimerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder samt gennemsnitlig tid til progression og død, som benyttes i Medicinrådets

Tabel 23. Modelleret gennemsnitlig behandlingsvarighed samt tid i PFS og OS i Medicinrådets analyse, (ikke diskonterede)

Behandling	Behandlingsvarighed [måneder]	PFS [måneder]	OS [måneder]
BelBorDex	38,03	54,48	121,27
DaraBorDex	22,76	31,68	79,97
DaraLenDex	■	■	■

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



4.3 Omkostninger

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

4.3.1 Lægemiddelomkostninger

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

Doser for belantamab mafodotin og daratumumab som er anvendt i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse er baseret på individuelle patientdata (IPD) i DREAMM-7-studiet. IPD indeholder ugentlige oplysninger om 1) antal patienter i behandling, 2) antal patienter der modtager en belantamab mafodotin/daratumumab dosis, samt 3) de specifikke doser (IPD-dosering), patienterne har fået. IPD for belantamab og daratumumab anvendes for at afspejle den faktiske dosis.

Den administrerede dosis for belantamab mafodotin varierer fra 1,7 til 2,7 mg/kg og dosis for daratumumab varierer fra 8 til 18 mg/kg i DREAMM-7-studiet. I dansk klinisk praksis administreres daratumumab primært subkutant, og derfor justerer ansøger den anvendte dosis til den subkutane dosis på 1800 mg.

Ansøger inkluderer lægemiddelspild forbundet med administration af belantamab mafodotin og bortezomib, hvor dosis er vægt- eller BSA-afhængig. For disse lægemidler antager ansøger, at det ikke vil være muligt at dele hætteglas mellem patienterne, og den fulde omkostning per åbnet hætteglas er derfor medregnet i analysen. Spild til lægemidler, som indgår i flere forskellige kombinationer, udregnes specifikt for hver kombination. Ansøger inkluderer ikke lægemiddelspild for daratumumab.

For belantamab mafodotin og daratumumab justeres dosis ikke efter RDI, da IPD anvendes til at informere doseringen, men for bortezomib justeres dosis med RDI. Dosis for tablet behandlinger, justeres ikke med RDI, dog RDI for lenalidomid er 100 % og for dexamethason er 89 %.

For belantamab mafodotin og daratumumab inkluderer modellen muligheden for at anvende mediane RDI'er fra DREAMM-7-studiet.

Tabel 24. Lægemiddeloplysninger anvendt i ansøgers model

	Medicin	Dosis	Relativ dosisintensitet (RDI)	Frekvens
	Belantamab mafodotin	IPD-dosering	N/A	Baseret på IPD
BelBorDex	Bortezomib	1,3 mg	79 %	Behandlingscyklusser 1-8: på dag 1,4,8 og 11



	Medicin	Dosis	Relativ dosisintensitet (RDI)	Frekvens
	Dexamethason	20 mg	89 %	Behandlingscykluser 1-8: på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12
	Daratumumab	IPD-dosering	N/A	Baseret på IPD
DaraBorDex	Bortezomib	1,3 mg	79 %	behandlingscykluser 1-9: på dag 1, 4, 8 og 11
	Dexamethason	20 mg	89 %	Behandlingscykluser 1-9: på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12
	■	■	■	■
	■	■	■	■
■	■	■	■	■

IPD: individuelle patientdata

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet vurderer, at ansøgers anvendelse af IPD-dosering til beregning af lægemiddelomkostninger afspejler real-world praksis. På baggrund af den meget lave RDI på 51 % for belantamab mafodotin forventer Medicinerådet også at der vil være et vist omfang af dosisreduktion i dansk klinisk praksis, men omfanget af dette er usikker. For at undersøge usikkerhed i omkostningsestimaterne udfører Medicinerådet en følsomhedsanalyse, hvor anvendte doser for belantamab mafodotin og daratumumab følger SmPC'et og den mediane RDI anvendes i analysen.

Daratumumab gives subkutant i dansk klinisk praksis med en fast dosis på 1800 mg uafhængigt af patienternes vægt. Medicinerådet ændrer derfor dosis til 1800 mg for alle patienter.

Medicinerådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 25.

Tabel 25. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinerådets hovedanalyse (November, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Belantamab mafodotin	■	■	■	Amgros
	■	■	■	
Bortezomib	■	■	■	



Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Dexamethason	■	■	■	
	■	■	■	
Daratumumab	■	■	■	
Lenalidomide	■	■	■	

4.3.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af Belantamab mafodotin og Daratumumab på hospitalet. Administrationsomkostningen pr. cyklus er blevet beregnet ved hjælp af individuelle patientdata (IPD) ved brug af andelen af patienter, der modtog en dosis og enhedsadministrationsomkostningen. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med en administration anvender ansøger en DRG-takst på 2.136 DKK (DRG-kode 17MA98, 2025). DRG-taksten er samme for IV infusion og subkutan injektion. Lægemidler, der administreres oralt, genererer ikke administrationsomkostninger i modellen.

Medicinerådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration af belantamab mafodotin. For daratumumab er administrationsformen subkutan, og efter cirka fem injektioner på hospitalet forudsættes omkring 50 % af patienterne at kunne administrere behandlingen selv i hjemmet. I DaraBorDex-kombinationen sker administrationen af daratumumab dog sammen med bortezomib indtil cyklus 9. Derfor anvender Medicinerådet ansøgers tilgang og antagelser til estimering af administrationsomkostninger frem til cyklus 9. Fra cyklus 10 justerer Medicinerådet beregningen, så den afspejler klinisk praksis, hvor halvdelen af patienterne ikke længere kræver hospitalsbaseret administration.

4.3.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager, at patienter går til regelmæssig opfølgning på behandling med belantamab mafodotin og daratumumab. Ansøger baserer sine antagelser vedr. monitoreringsaktiviteter og frekvenser på NICE's anbefaling af daratumumab i kombination med bortezomib og dexamethason (TA897) [15]. Monitoreringen består af hæmatologibesøg og laboratorietest (for begge armer) med frekvenser som er vist per PF (on-tx), PF (off-tx) og PD i Tabel 26. Derudover er synstest og spaltelampetest også inkluderet for belantamab mafodotin, baseret på produktresuméet (SmPC). Der blev ikke medtaget nogen omkostning for spaltelampetesten, da det blev antaget, at undersøgelsen fandt sted under samme konsultation som synstesten. En blodprøve til bestemmelse af blodtype er inkluderet for daratumumab.



Ansøger anvender DRG takster til at estimere monitoreringsomkostningerne. De anvendte enhedsomkostninger fremgår af Tabel 26.

Tabel 26. Omkostninger til monitorering anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse

	Frekvens pr. [X]	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Hæmatologibesøg	PFS (on-tx): Hver måned PFS (off-tx): Hver måned PD: Hver tredje måned	2.136	17MA98
Blodprøve	PFS (on-tx): Hver måned PFS (off-tx): Hver måned PD: Hver tredje måned	1.494	23MA04
Synstest (kun Belantamab mafodotin)	Før hver af de første fire doser (hyppighed afhænger af cykluslængden)	1.501	02PR02
Bloprøve (kun daratumumab)	Enkelthændelse	1.494	23MA04

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

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

4.3.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger ved behandling med henholdsvis BelBorDex og DaraBorDex samt DaraLenDex. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for bivirkninger af grad ≥ 3 .

Bivirkninger blev indarbejdet som enkeltstående hændelser, under antagelsen af, at bivirkninger sandsynligvis opstår kort tid efter behandlingsstart og ikke kræver langvarig behandling. Som en undtagelse antages det, at øjenrelaterede bivirkninger under behandling med belantamab mafodotin fortsætter i hele behandlingsperioden, og derfor akkumuleres fald i nytteværdier for disse bivirkninger, indtil behandlingen afsluttes. Der er ikke tildelt nogen enhedsomkostning til de øjenrelaterede bivirkninger, da der ikke forventes ressourceforbrug til behandling af disse.



Omkostninger til bivirkninger tillægges kun i cyklus 1. DRG-takster for de inkluderede uønskede hændelser er præsenteret i Tabel 27.

Tabel 27. Omkostninger til bivirkninger anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse

	DRG-kode	Enhedsomkostning [DKK] (DRG-takst)
Neutropeni	Mand, 70år, planlagt, varighed <12 timer. A:DD709 B: DC900	DKK 2,208 (16MA98)
Anemia	Mand, 70år, planlagt, varighed <12 timer. A: DC900 Procedure: BOQA0	DKK 4,221 (16PR02)
Febril neutropeni	Mand, 70år, akut, varighed >12 timer. A: DD709 B: DC900	DKK 57,027 (17MA02)
Pneumoni	Mand, 70år, akut, varighed >12 timer. A: DJ139 B: DC900	DKK 57,027 (17MA02)

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at omkostninger i forbindelse med behandling af uønskede hændelser relateret til trombocytopeni også bør indgå i analysen. Derfor tilskrives DRG-taksten 16MA98 MDC16 1-dagsgruppe, patienter mindst 7 år. Omkostninger relateret til behandling af neutropeni ekskluderes i DaraLenDex armen. Medicinrådet anvender ansøgers øvrige tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger.

Medicinrådet vurderer, at oplevelsen af tørre øjne normalt ikke medfører behov for egentlig behandling. Symptomlindring kan opnås med kunstige tårer ([Tørre øjne - Patienthåndbogen på sundhed.dk](#)). Skygger og uklarheder i synsfeltet forekommer hyppigt og er som regel helt ufarlige ([Skygger, tågesyn og uklarheder - Patienthåndbogen på sundhed.dk](#)).

4.3.5 Efterfølgende behandlinger

Efter sygdomsprogression tilbydes patienterne efterfølgende behandling. I analysen inkluderer ansøger op til to efterfølgende behandlingslinjer og antager, at 78 % af patienterne i anden behandlingslinje (2L) modtager en tredje behandlingslinje (3L), og at 61 % af 2L-patienterne modtager en fjerde behandlingslinje (4L) som yderligere efterfølgende behandling. Andelen af patienter, der progredierer og modtager efterfølgende behandling, blev informeret af Szabo et al. [16]. Omkostningen for efterfølgende behandling blev beregnet ved hjælp af andelen af patienter, der havde behov for en 3L og 4L behandling, fordelingen af 3L og 4L efterfølgende behandling i hver behandlingsarm samt behandlingsomkostningen for hver efterfølgende behandling.



Table 28. Distribution of subsequent treatment

Efterfølgende behandling		Behandlingsarm		
		BelBorDex	DaraBorDex	
3L	DaraLenDex	50%	0%	
	PomDex	25%	50%	
	PomBorDex	0%	0%	
	CarDex	25%	50%	
	Teclistamab	0%	0%	
4L	PomDex	20%	20%	
	CarDex	20%	20%	
	Teclistamab	60%	60%	

Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Alle patienter, der er i stand til at modtage behandling, får en efterfølgende behandling i dansk klinisk praksis. Det anerkendes, at der kan være enkelte patienter, som ikke kan fortsætte, men Medicinerådet anvender ansøgers antagelse om andelen af patienterne i 2L, der modtager en 3L eller 4L behandling.

Fordelingen af efterfølgende behandling afhænger af patientens tidligere behandlingslinjer samt graden af refraktaritet. Det er derfor vanskeligt at estimere denne fordeling, da vurderingen dækker over tidligere behandlinger, hvor de konkrete behandlinger ikke er kendt.

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af fordeling af efterfølgende behandling for BelBorDex og DaraLenDex. For DaraBorDex, ændrer Medicinerådet fordelingen i 3L til PomDex og CarDex til 40 % hver, mens andel i behandling med PomBorDex øges til 20 %.

Det vurderes udfordrende at fastlægge en robust og meningsfuld fordeling af patienterne på flere efterfølgende behandlinger – særligt når der indgår komplekse behandlingsforløb med flere tidligere behandlingslinjer og en heterogen patientpopulation.

Table 29. Drug prices for subsequent treatment used in the Medicinerådets hovedanalyse (November, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Daratumumab				Amgros



Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Lenalidomide	■	■	■	
Dexamethason	■	■	■	
Dexamethason	■	■	■	
Pomalidomide	■	■	■	
Bortezomib	■	■	■	
Carfilzomib	■	■	■	
Carfilzomib	■	■	■	
Teclistamab	■	■	■	
Teclistamab	■	■	■	

4.3.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administration, monitorering, håndtering af uønskede hændelser og efterfølgende behandling og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet og transporttid. Input vedrørende patientens tidsforbrug blev informeret af en dansk klinisk ekspert.

Ved behandling med belantamab mafodotin i cyklus 1–8 blev der ikke inkluderet transport pr. administration, da det blev antaget, at administrationen fandt sted ved samme besøg som bortezomib. Der blev ikke medtaget nogen patientomkostning for dexamethason, da det blev antaget, at patienten selv administrerer behandlingen hjemme.

Ved behandling med daratumumab i cyklus 1–3 blev det antaget, at kun én administration af daratumumab ikke fandt sted samme dag som administrationen af bortezomib, hvilket medførte et tidsforbrug på 0,33 timer til transport pr. administration. Patientomkostningerne anvendt for efterfølgende behandling med Teclistamab var baseret på Medicinrådet's evaluering af Teclistamab [13]. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Transporttiden til et hospitalsbesøg blev antaget til at være 1 time, baseret på en antaget køretid på 30 minutter til og fra hospitalet. Ansøgers antagelser vedr. patienternes tidsforbrug er præsenteret i Tabel 30.



Table 30. Patients' time consumption in connection with patient costs used in the Medication Council/clinician's main analysis

Aktivitet	Tidsforbrug
Behandling med belantamab mafodotin, cyklus 1–8	2,75 timer
Behandling med belantamab mafodotin, cyklus 9+	3,5 timer
Behandling med belantamab mafodotin, cyklus 9+, transport	1 time
Behandling med bortezomib	0,75 timer
Behandling med bortezomib, transport	1 time
Behandling med daratumumab kombineret med bortezomib og dexamethason, cyklus 1–3	2,5 timer
Behandling med daratumumab kombineret med bortezomib og dexamethason, cyklus 1–3, transport	0,33 timer
Behandling med daratumumab kombineret med bortezomib og dexamethason, cyklus 4–9	2,25 timer
Behandling med daratumumab	3 timer
Behandling med daratumumab, transport	1 time
Behandling med carfilzomib	0,75 timer
Behandling med carfilzomib, transport	1 time
Behandling med teclistamab, cyklus 1	48 timer
Behandling med teclistamab, cyklus 1, transport	1 time
Behandling med teclistamab, cyklus 2+	4 timer
Behandling med teclistamab, cyklus 2+, transport	1 time
Besøg hos hæmatolog	0,33 timer
Blodprøve	0,25 timer
Synstest	0,25 timer
Spaltelampetest	0,25 timer
Indlæggelse	48 timer
Behandling af anæmi	4 timer



Aktivitet	Tidsforbrug
Behandling af neutropeni	0,17 timer
Behandling af febril neutropeni	48 timer
Behandling af febril neutropeni, transport	1 time
Behandling af lungebetændelse	48 timer
Behandling af lungebetændelse, transport	1 time

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet vurderer, at patienters effektive tid på hospitalet bør afspejle det fulde antal vågne timer svarende til gennemsnitligt 16 timer pr. indlæggelsesdag, hvorfor dette tilpasses i Medicinerådets analyse. Derudover justerer Medicinerådet patientomkostningerne relateret til administration af daratumumab, så de afspejler klinisk praksis, hvor halvdelen af patienterne ikke kræver hospitalsbaseret administration efter cyklus 9 i DaraBorDex-armen og efter uge 5 i DaraLenDex-armen (se afsnit 4.3.1). Medicinerådet anvender ansøgers øvrige antagelser til estimering af patientomkostninger.

4.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse

Medicinerådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Disse ændringer fremgår af Tabel 31.

Tabel 31. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinerådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinerådet	Henvi sning
Sammenligning med DaraBorDex			
Alder	70 år	72 år	4.1
Ekstrapolations modeller for PFS og TTD	Ekspontiel fordeling	Generaliseret gamma fordeling	Afsnit 10345021.3 .10344960. 2.4.3
Ekstrapolations modeller for OS	Ekspontiel fordeling	Weibull fordeling	Afsnit 10345021.4 .42.4.4
Lægemedelom kostninger for daratumumab	IPD-dosering	En fast dosis på 1800 mg	Afsnit 4.3.1



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvi sning
Administrations - og patientomkostninger for daratumumab	Daratumumab gives på hospitalet	50 % hjemmebehandling efter cyklus 9	Afsnit 4.3.1 og 4.3.6
Nytteværdi i PF	Behandlingsspecifikke nytteværdier	Behandlingsuafhængige	Afsnit 10345021.4 .10.23.2.3
Omkostninger til og fald i nytteværdi for trombocytopeni for BelBorDex og DaraBorDex	Ekskluderes	Inkluderes	Afsnit 10345021.4 .10.23.2.3 og 4.3.4
Fordeling af første efterfølgende behandling for DaraBorDex	PomDex (50%) CarDex (50 %)	PomDex (40 %) PomBorDex (20 %) CarDex (40 %)	Afsnit 10345021.4 .10.34.3.5
Patienttid under indlæggelse	24 timer/døgn	16 timer/døgn	Afsnit 10345021.4 .10.34.3.6
Sammenligning med DaraLenDex			
Alder	70 år	72 år	Afsnit 4.1
Lægemiddelomkostninger for daratumumab	IPD-dosering	En fast dosis på 1800 mg	Afsnit 4.3.1
Administrations - og patientomkostninger for daratumumab	Daratumumab gives på hospitalet	50 % hjemmebehandling efter uge 5	Afsnit 4.3.1 og 10345021.4 .10.34.3.6
Nytteværdier	Behandlingsspecifikke nytteværdier	Behandlingsuafhængige	Afsnit 10345021.4 .10.23.2.3



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvi sning
Omkostninger til og fald i nytteværdi for neutropeni for DaraLenDex	Er inkluderet	Ekskluderes	Afsnit 10345021.4 .10.23.2.3 og 4.3.4
Fald i nytteværdi for febril neutropeni	-0,15	-0,39	Afsnit 10345021.4 .10.23.2.3
Patienttid under indlæggelse	24 timer/døgn	16 timer/døgn	Afsnit 10345021.4 .10.34.3.6

5. Resultater

5.1.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem BelBorDex og DaraBorDex er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 1,7 QALY (2,4 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. 4,5 mio. DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 2,7 mio. DKK pr. QALY.

I sammenligningen med DaraLenDex viser resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, at de inkrementelle omkostninger mellem BelBorDex og DaraLenDex er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 2 QALY (3 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. 4,9 mio DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 2,3 mio DKK pr. QALY.

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne til belantamab mafodotin. leveårs- og QALY-gevinsten primært drives af, at patienternes gennemsnitlige tid til progression og den samlet levetid øges ved behandling med BelBorDex.

Tabel 32. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal- BelBorDex sammenlignet med DaraBorDex

	BelBorDex	DaraBorDex	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	106.739	111.498	-4.759



	BelBorDex	DaraBorDex	Forskel
Monitoreringsomkostninger	328.780	224.087	104.693
Bivirkningsomkostninger	7.178	3.266	3.911
Efterfølgende behandling	■	■	■
Patientomkostninger	63.010	56.407	6.602
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	7,95	5,50	2,44
Totale QALY	5,86	4,19	1,67

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1.838.758
	Beregnet med SAIP: ■
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 2.692.781
	Beregnet med SAIP: ■

Tabel 33. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal- BelBorDex sammenlignet med DaraLenDex

	BelBorDex	DaraLenDex	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	106.739	27.375	79.364
Monitoreringsomkostninger	328.780	201.009	127.771
Bivirkningsomkostninger	7.178	8.502	-1.325
Efterfølgende behandling	■	■	■
Patientomkostninger	63.010	36.742	26.268
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	7,95	4,93	3,02
Totale QALY	5,86	3,76	2,10



	BelBorDex	DaraLenDex	Forskel
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår			Beregnet med AIP: 1.616.463 Beregnet med SAIP: [REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)			Beregnet med AIP: 2.321.848 Beregnet med SAIP: [REDACTED]

5.1.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet udfører en række deterministiske følsomhedsanalyser, men gør opmærksom på, at det med disse ikke er muligt at belyse flere af de grundlæggende strukturelle usikkerheder, se afsnit 4.54.6 og 4.5. Resultaterne af analysen er meget følsomme over for ændringer i behandlingsvarighed, anvendelse af SmPC og RDI, fremskrivning samt hazardratioer.



Tabel 34. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Sammenligning med DaraBorDex					
Resultatet af hovedanalysen			1,67	■	■
OS ekstrapolering	Log normal fordeling	Usikkerhed om OS fremskrivning	1,93	■	■
Nytteværdi, PD-Stadiet	Nytteværdi i PD-stadiet hæves med 5 %	Usikkerhed om niveauet for nytteværdien i PD-stadiet	1,70	■	■
Nytteværdi, PD-Stadiet	Nytteværdi i PD-stadiet reduceres med 5 %	Usikkerhed om niveauet for nytteværdien i PD-stadiet	1,64	■	■
Nytteværdi, PF/PD-Stadier	Nytteværdi i PF- og PD-stadiet hæves med 5 %	Usikkerhed om niveauet for nytteværdien i PF- og PD-stadiet	1,76	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Nytteværdi, PF/PD-Stadier	Nytteværdi i PF- og PD-stadiet reduceres med 5 %	Usikkerhed om niveauet for nytteværdien i PF- og PD-stadiet	1,58	■	■
Behandlingsvarighed	Anvender PFS-kurverne i stedet for TTD	PFS sikrer ensartet tilgang på tværs af behandlingsarmene	1,67	■	■
Lægemiddelomkostninger	Anvendelse af SmPC dosering og median RDI i begge arme	Se afsnit 4.3.1	1,67	■	■
Sammenligning med DaraLenDex					
Resultatet af hovedanalysen			2,10	■	■
PFS, TTD og OS-forskellen	Brug af HR fra mangelfuld ■	Biased HR i ■ (Anvendelse af HR=1 for PFS, TTD og OS)	-0,14	■	■
Nytteværdi, PD-Stadiet	Nytteværdi i PD-stadiet hæves med 5 %	Usikkerhed om niveauet for nytteværdien i PD-stadiet	2,14	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Nytteværdi, PD-Stadiet	Nytteværdi i PD-stadie reduceres med 5 %	Usikkerhed om niveauet for nytteværdien i PD-stadiet	2,06	■	■
Nytteværdi, PF/PD-Stadier	Nytteværdi i PF og PD- stadier hæves med 5 %	Usikkerhed om niveauet for nytteværdien i PF og PD-stadiet	2,21	■	■
Nytteværdi, PF/PD-Stadier	Nytteværdi i PF og PD-stadier reduceres med 5 %	Usikkerhed om niveauet for nytteværdien i PF og PD-stadiet	1,99	■	■
Behandlingsvarighed	Anvender PFS-kurverne i stedet for TTD	PFS sikrer ensartet tilgang på tværs af behandlingsarmene	2,10	■	■
Lægemedielomkostninger	Anvendelse af SmPC dosering og median RDI i begge arme	Se afsnit 4.3.1	2,10	■	■



Probabilistisk følsomhedsanalyse

Der er væsentlige strukturelle usikkerheder i de to sundhedsøkonomiske analyser jf. Tabel 35 i afsnit 4.5.2. På baggrund af denne vurderer Medicinrådet ikke, at det er meningsfuldt at præsentere en PSA for de to sammenligninger.

5.2 Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 35 opsummerer de væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens eventuelle følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 0.

Tabel 35. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved de estimerede ICERs

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Generelt		
Strukturelt		
Komparatorer Afsnit 2.3.1 og 2.3.2	Cilta-cel og PomBorDex er relevante komparatorer i 2L+ populationen, men ansøger sammenligner ikke med disse.	Cilta-cel: Den manglende inklusion af cilta-cel som komparator gør, at målpopulationen for den sundhedsøkonomiske model er de 2L+ patienter, som ikke er egnede til cilta-cel. PomBorDex: Omkostningseffektiviteten af BelBorDex relativt til PomBorDex kan være væsentlig anderledes end ved sammenligning med de to anvendte komparatorer (DaraLenDex og DaraBorDex)
Sammenligning med DaraBorDex		
Strukturelt		
Population Afsnit 0 og 10345021.4.42.4.4	Patientpopulationen i dansk klinisk praksis er ældre og har en dårligere performancestatus end i studiet	Betydningen for ICER kan ikke retningsbestemmes, da dette kan påvirke både effekt og omkostninger.



Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Umodent datagrundlag	Datagrundlaget i den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på DREAMM-7-studiet med umodne data for OS. Det er derfor meget usikkert, hvor høj en andel langtidsoverlevende, der vil være ved behandling med BelBorDex.	Der er stor usikkerhed om valg af fremskrivningsmodel for OS. Testet i deterministiske følsomhedsanalyser, hvor lognormal fordeling er brugt for BelBorDex, hvor der er flere langtidsoverlevende end i weibull fordelingen. Dette resulterer i, at QALY-gevinsten stiger med ca. 0,3 QALYS og ICER'en falder.
Nytteværdier Afsnit Fejl! Henvisningskilde ikke fundet.	Der er flere usikkerheder forbundet med de anvendte nytteværdier.	Testet i deterministiske følsomhedsanalyser, hvor nytteværdierne i PF- og PD-stadier enkeltvis og samlet varieres med +/- 5 %. Se betydning for analyserne i afsnit 10345021.50.54.5.2.
Parameter		
Den samlede parameterusikkerhed	Der er grundlæggende strukturelle usikkerheder, der ikke kan belyses med scenarier og/eller følsomhedsanalyser	Den probabilistiske analyse er ikke meningsfuld og den samlede parameterusikkerhed kan således ikke belyses (se afsnit 5.1.2)
Sammenligning med DaraLenDex		
Strukturelt		
Population Afsnit 0 og 10345021.4.42.4.4	Patientpopulationen i dansk klinisk praksis er ældre og har en dårligere performancestatus end i studiet	Betydningen for ICER kan ikke retningsbestemmes, da dette kan påvirke både effekt og omkostninger.
Umodent datagrundlag	Datagrundlaget for interventionsarmen er baseret på DREAMM-7-studiet med umodne data for både PFS og OS.	Der er stor usikkerhed om valg af fremskrivningsmodel for interventionen for OS. Betydningen kunne ikke testes, da størrelsen af HR'ere vurderes at formentlig være biased (se nedenfor).



Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Brug af HR'er fra mangelfuld [redacted]	Ved sammenligning med DaraLenDex anvendes HR'ere fra en [redacted] til at estimere QALY-gevinsten og de inkrementelle omkostninger. Der stor usikkerhed forbundet med sammenligningsgrundlaget i [redacted].	HR'er vurderes at formentlig være biased til BelBorDex' fordel. Der er udført en følsomhedsanalyse, hvor HR'er sættes til 1. Dette resulterer i, at DaraLenDex dominerer BelBorDex.
Parameter		
HR med brede konfidensinterval	Det umodne datagrundlag medfører, at OS er behæftet med væsentlig usikkerhed, hvilket blandt andet afspejles i brede konfidensinterval for HR.	Pga. Medicinrådets vurdering om biased HR'er (herunder konfidensintervaller) testes parameterusikkerheden ikke vha. konfidensintervallerne.
Den samlede parameterusikkerhed	Der er grundlæggende strukturelle usikkerheder, der ikke kan belyses med scenarier og/eller følsomhedsanalyser	Den probabilistiske analyse er ikke meningsfuld og den samlede parameterusikkerhed kan således ikke belyses (se afsnit 5.1.2)

6. Budgetkonsekvenser

6.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der ca. 320 patienter om året, der er kandidater til at modtage BelBorDex til behandling af RRMM-patienter.

Tabel 36. Ansøgers estimat af antal patienter, der er berettiget til behandling

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antal patienter, der er berettiget til behandling i de kommende år	298	336	296	317	318



Derudover vurderes den nuværende markedsandel til at være 30 % for DaraBorDex og 70 % for DaraLenDex i hele den femårige periode. Givet en anbefaling om BelBorDex estimeres den fremtidige markedsandel til at være 65 % for BelBorDex, 35 % for DaraLenDex og 0 % for DaraBorDex i samme periode.

Tabel 37. Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
BelBorDex	193	218	192	206	206
DaraBorDex	0	0	0	0	0
DaraLenDex	■	■	■	■	■
Anbefales ikke					
BelBorDex	0	0	0	0	0
DaraBorDex	89	101	89	95	95
DaraLenDex	■	■	■	■	■

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer, at cirka 36 % af de 320 patienter har en performancestatus på 2 eller højere [17] og budgetkonsekvensanalysen baseres derfor på et justeret patientgrundlag på 115 patienter pr. år. Medicinerådet vurderer, at markedsoptaget vil være ca. 15 % for BelBorDex og DaraBorDex og 70 % for DaraLenDex i år 1-5, se Tabel 38.

Tabel 38. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
BelBorDex	17	17	17	17	17
DaraBorDex	17	17	17	17	17
DaraLenDex	81	81	81	81	81
Anbefales ikke					
BelBorDex	0	0	0	0	0
DaraBorDex	34	34	34	34	34
DaraLenDex	81	81	81	81	81



6.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af BelBorDex vil resultere i budgetkonsekvenser på [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 39.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne [REDACTED] DKK i år 5.

Tabel 39. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

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



7. Referencer

1. Dansk Myelomatose Database – Resumé af årsrapport 2021 [internet]. Ugeskriftet.dk. [citeret 10. november 2025]. Tilgængelig fra: <https://ugeskriftet.dk/nyhed/dansk-myelomatose-database-resume-af-arsrapport-2021>
2. Dansk Myelomatose Database (DaMyDa) Årsrapport 2023 [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.sundk.dk/media/wuc13jsl/131773530a1d47ca80812be410bdcd32.pdf>
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538–48.
4. EMA. Produktresumé, Belantamab [internet]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/blenrep-epar-product-information_da.pdf
5. Hungria V, Robak P, Hus M, Zherebtsova V, Ward C, Ho PJ, et al. Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2024;391(5):393–407.
6. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(14):1319–31.
7. Fazio F, Franceschini L, Tomarchio V, Rago A, Garzia MG, Cupelli L, et al. Daratumumab combined with dexamethasone and lenalidomide or bortezomib in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) patients: Report from the multiple myeloma GIMEMA Lazio group. *eJHaem.* 2022;3(1):121–8.
8. Van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2017;35(12):1312–9.
9. Wittrup-Jensen KU, Lauridsen J, Gudex C, Pedersen KM. Generation of a Danish TTO value set for EQ-5D health states. *Scand J Public Health.* 2009;37(5):459–66.
10. Efter 1 januar 2021 Appendiks til Medicinrådets metodevejledning aldersjustering AdLegacy [internet]. [citeret 10. november 2025]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/mbtgpjll/efter-1-januar-2021-appendiks-til-medicin%C3%A5dets-metodevejledning-aldersjustering-adlegacy.pdf>
11. Schiffman RM, Walt JG, Jacobsen G, Doyle JJ, Lebovics G, Sumner W. Utility assessment among patients with dry eye disease. *Ophthalmology.* 2003;110(7):1412–9.
12. Carfilzomib with dexamethasone and lenalidomide for previously treated multiple myeloma.



13. bilag-til-medicinrådets-anbefaling-vedr-daralendex-til-myelomatose-vers-1-0-x.pdf [internet]. [citeret 16. december 2025]. Tilgængelig fra:
<https://filer.medicinraadet.dk/media/jyvhrmii/bilag-til-medicinr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-daralendex-til-myelomatose-vers-1-0-x.pdf>
14. Daratumumab with lenalidomide and dexamethasone for untreated multiple myeloma when a stem cell transplant is unsuitable.
15. Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma.
16. Szabo AG, Iversen KF, Möller S, Plesner T. The Clinical Course of Multiple Myeloma in the Era of Novel Agents: A Retrospective, Single-Center, Real-World Study. *Clin Hematol Int.* 2019;1(4):220–8.
17. Gregersen H, Vangsted AJ, Abildgaard N, Andersen NF, Pedersen RS, Frølund UC, et al. The impact of comorbidity on mortality in multiple myeloma: a Danish nationwide population-based study. *Cancer Med.* 2017;6(7):1807–16.



8. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende knoglemarvskræft

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



9. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.2	24. juni 2026	Anbefalingen blev revurderet på baggrund af en alternativ aftale om dataopsamling og ny pris på rådsmødet den 24. juni 2026. Se anmodning om revurdering i Bilag 4 i dokumentet <i>Bilag til vurderingen</i> . Rådet fandt ikke anledning til at ændre anbefalingen.
1.1	25. marts 2026	Anbefalingen blev revurderet på baggrund af ny pris på rådsmødet den 25. marts 2026. Rådet fandt ikke anledning til at ændre anbefalingen.
1.0	21. januar 2026	Godkendt af Medicinrådet.



11. Bilag

11.1 Bilag A

Tabel 40. Baseline characteristics for CASTOR, APEX, MM009 and MM010

Characteristics	CASTOR (DVd, N=251)	CASTOR (Vd, N=247)	APEX (Vd, N=333)	APEX (d, N=336)	MM009 (Rd, N=177)	MM009 (d, N=176)	MM010 (Rd, N=176)	MM010 (d, N=175)
Median age (range) - yr	64 (30–88)	64 (33–85)	62 (48–74)	61 (47–73)	64 (36–86)	62 (37–85)	63 (33–84)	64 (40–82)
Age category — no. (%)								
18 to <65 yr	132 (52.6%)	125 (50.6%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
65 to <75 yr	96 (38.2%)	87 (35.2%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
≥75 yr	23 (9.2%)	35 (14.2%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Sex — no. (%)								
Male	N/A	N/A	188 (56%)	200 (60%)	59.9%	59.1%	59.1%	58.9%
Female	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Race — no. (%)								
White	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Black	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Asian	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
ECOG performance-status score ≤1 — no./total no. (%)	Not reported	Not reported	304/322 (94%)	312/325 (96%)	83 (46.9%)	80 (45.5%)	72 (40.9%)	79 (45.1%)
R-ISS stage at screening — no. (%)								
I	98 (39.0%)	96 (38.9%)	N/A	N/A	6 (3.4%)	5 (2.8%)	11 (6.2%)	8 (4.6%)



II	94 (37.5%)	100 (40.5%)	N/A	N/A	56 (31.6%)	55 (31.2%)	50 (28.4%)	57 (32.6%)
III	59 (23.5%)	51 (20.6%)	N/A	N/A	114 (64.4%)	116 (65.9%)	115 (65.3%)	110 (62.9%)
Unknown	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Median time since diagnosis (range) - yr	3.87 (0.7–20.7)	3.72 (0.6–18.6)	3.5 (1.3–7.8)	3.1 (1.4–7.2)	3.1 (0.5–14.7)	3.1 (0–19.7)	3.4 (0.4–15.7)	4.0 (0.3–26.6)
Cytogenetic risk — no. (%)								
Standard	140/181 (77.3%)	137/174 (78.7%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
High	41/181 (22.7%)	37/174 (21.3%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
t(4;14)	14/181 (7.7%)	15/174 (8.6%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
t(14;16)	4/181 (2.2%)	5/174 (2.9%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
del(17p13)	28/181 (15.5%)	21/174 (12.1%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Missing or not evaluable	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Other cytogenetic abnormalities — no. (%)								
del(13)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
del(1p)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Hypodiploidy	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
t(11;14)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
t(14;20)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
1q21+	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Other	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A



Extramedullary disease — no. (%)								
Yes	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
No	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Myeloma IgG — no. (%)	125 (49.8%)	138 (55.9%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Previous LoT — no. (%)								
1	122 (48.6%)	113 (45.7%)	132 (40%)	119 (35%)	68 (38.4%)	67 (38.1%)	56 (31.8%)	57 (32.6%)
2 or 3	107 (42.6%)	106 (42.9%)	186 (56%)	194 (58%)	109 (61.6%)	109 (61.9%)	120 (68.2%)	118 (67.4%)
≥4	22 (8.8%)	28 (11.3%)	14 (4%)	23 (7%)	N/A	N/A	N/A	N/A
Median (range) number of prior LoT	2 (1–9)	2 (1–10)	2 (1–3)	2 (1–3)	N/A	N/A	2 (1–10)	2 (1–10)





██████████
The CASTOR trial evaluated the addition of daratumumab to a backbone of bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma who had received at least one prior therapy.

The primary endpoint was PFS defined as time from randomization to first disease progression or death from any cause.

Secondary Endpoints were: ORR (proportion of patients achieving partial response or better), TTP or disease progression or death, OS (time from randomization to death from any cause), MRD negativity (at predefined sensitivity (e.g., 10^{-5}) and sustained MRD negativity), PFS2 (time from randomization to progression on the next line of therapy or death) and Safety and tolerability (incidence and severity of adverse events (AEs), treatment-emergent AEs, discontinuations for AEs).

The study was a phase III, multicenter, randomized, open-label, active-controlled trial. Patients were randomized 1:1 to receive either DVd or Vd alone. Stratification factors included International Staging System (ISS) stage (I vs II vs III), number of prior lines of therapy (1 vs 2–3 vs >3), and prior bortezomib exposure (yes vs no). Treatment regimen (per initial protocol): Bortezomib 1.3 mg/m² on Days 1,4,8,11 of each 21-day cycle for 8 cycles, plus dexamethasone 20 mg on Days 1-2,4-5,8-9,11-12 (per cycle), with or without daratumumab 16 mg/kg IV (once weekly in cycles 1-3, every 3 weeks in cycles 4-8, then every 4 weeks until disease progression) in the DVd arm. After the primary analysis, a protocol amendment allowed patients in the Vd arm who progressed to cross-over to daratumumab monotherapy.

Adults with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) who had received at least one prior line of therapy and had documented disease progression per IMWG criteria. Key eligibility criteria: Patients must have achieved at least a partial response (PR) to at least one prior therapy; must not be refractory to bortezomib (or other proteasome inhibitor) under the original protocol; creatinine clearance >20 mL/min/1.73m²; grade ≤1 neuropathy (or ≤2 with no pain)

Key Results: DVd significantly prolonged PFS versus Vd (median 16.7 vs 7.1 months; HR ~0.31; P < 0.0001) after median follow-up ~19.4 months. In subgroup with only 1 prior line of therapy: median PFS ~27.0 months with DVd vs 7.9 months with Vd (HR ~0.22) after ~40 months follow-up. OS benefit: After ~72.6 months median follow-up, median OS was 49.6 months for DVd vs 38.5 months for Vd (HR 0.74; P = 0.0075). MRD negativity and depth of response were improved: e.g., in one report MRD-negativity (10^{-5}) was 14% vs 2% in DVd vs Vd arms respectively. Safety: Grade 3/4 thrombocytopenia, anemia, neutropenia more common in DVd vs Vd; no new safety signals with longer follow-up.

██████████
The APEX study compared bortezomib with high-dose dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma who had received one to three previous therapies. The study was a randomized (1:1), open-label, phase 3 study and was conducted at 93 centers in the United States, Canada, Europe, and Israel from June 2002 to October 2003.



Randomization was stratified according to the number of previous treatments (1 vs. >1), time to progression after the last treatment (≤ 6 months vs. > 6 months), and b2-microglobulin values (≤ 2.5 mg per liter vs. > 2.5 mg per liter). Bortezomib (at a dose of 1.3 mg per square meter of body-surface area) was administered by intravenous bolus on days 1, 4, 8, and 11 of cycles 1 through 8 (21-day cycles) and on days 1, 8, 15, and 22 of cycles 9 to 11 (35-day cycles), for a maximum treatment period of 273 days. Oral dexamethasone (40 mg) was administered on days 1 to 4, 9 to 12, and 17 to 20 of cycles 1 through 4 (35-day cycles) and on days 1 to 4 of cycles 5 through 9 (28-day cycles), for a maximum treatment period of 280 days. Patients in the dexamethasone group with confirmed disease progression were permitted to cross over to receive bortezomib in a companion study. Platelet and red-cell transfusions and the administration of neutrophil growth factors and epoetin alfa were allowed. All patients were to receive bisphosphonates intravenously every three to four weeks unless such treatment was clinically contraindicated.

The primary objective was to compare TTP in the two treatment groups. Secondary end points included overall and one-year survival, the response rate (complete plus partial response), the duration of the response, the time to the first evidence of a confirmed response, the time to a first infection of grade 3 or higher, the incidence of a grade 3 or higher infection, and the time to a first skeletal event (including new fractures, except vertebral compression or rib fractures, bone irradiation, bone surgery, and spinal cord compression)

669 patients with relapsed myeloma was randomly assigned to receive either an intravenous bolus of bortezomib (1.3 mg per square meter of body-surface area) on days 1, 4, 8, and 11 for eight three-week cycles, followed by treatment on days 1, 8, 15, and 22 for three five-week cycles, or high-dose dexamethasone (40 mg orally) on days 1 through 4, 9 through 12, and 17 through 20 for four five-week cycles, followed by treatment on days 1 through 4 for five four-week cycles. Patients who were assigned to receive dexamethasone were permitted to cross over to receive bortezomib in a companion study after disease progression.

Patients treated with bortezomib had higher response rates, a longer time to progression (the primary end point), and a longer survival than patients treated with dexamethasone. The combined complete and partial response rates were 38 percent for bortezomib and 18 percent for dexamethasone ($P < 0.001$), and the complete response rates were 6 percent and less than 1 percent, respectively ($P < 0.001$). Median times to progression in the bortezomib and dexamethasone groups were 6.22 months (189 days) and 3.49 months (106 days), respectively (hazard ratio, 0.55; $P < 0.001$). The one year survival rate was 80 percent among patients taking bortezomib and 66 percent among patients taking dexamethasone ($P = 0.003$), and the hazard ratio for overall survival with bortezomib was 0.57 ($P = 0.001$). Grade 3 or 4 adverse events were reported in 75 percent of patients treated with bortezomib and in 60 percent of those treated with dexamethasone.



██████████

This study compared lenalidomide plus dexamethasone with placebo plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. The study was a phase 3 trial multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized study. The primary end point was TTP. Secondary end points included OS and the response rate

Patients in the United States and Canada who had received at least one previous therapy for multiple myeloma but who required additional treatment were randomly assigned to receive either 25 mg of lenalidomide or placebo on days 1 to 21 of a 28-day cycle. Both groups also received 40 mg of oral dexamethasone on days 1 to 4, 9 to 12, and 17 to 20 for the first four cycles. After the fourth cycle, 40 mg of dexamethasone was administered only on days 1 to 4. Treatment continued until the occurrence of disease progression or unacceptable toxic effects. Central randomization was performed with a block size of 4 and the use of an integrated voice-response system. The assignment of patients was stratified according to the level of serum β 2-microglobulin (<2.5 mg per liter vs. \geq 2.5 mg per liter), previous stem cell transplantation (none vs. \geq 1), and the number of previous antimyeloma therapies (1 vs. \geq 2).

177 patients were assigned to the lenalidomide group and 176 to the placebo group. Complete, near complete, or partial responses occurred in 108 patients (61.0%) in the lenalidomide group and in 35 patients (19.9%) in the placebo group ($P < 0.001$); complete responses occurred in 14.1% and 0.6%, respectively ($P < 0.001$). The median PFS was 11.1 months in the lenalidomide group and 4.7 months in the placebo group ($P < 0.001$). Median OS in the two groups were 29.6 months and 20.2 months, respectively ($P < 0.001$). Grade 3 or 4 adverse events were reported in 85.3% of the lenalidomide group and in 73.1% of the placebo group; these events resulted in study discontinuation in 19.8% and 10.2%, respectively. Grade 3 or 4 neutropenia and venous thromboembolism were more common in the lenalidomide group than in the placebo group (41.2% vs. 4.6% and 14.7% vs. 3.4%, respectively; $P < 0.001$ for both comparisons).

██████████

This phase 3, placebo-controlled trial investigated the efficacy of lenalidomide plus dexamethasone in the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma.

The primary end point was the TTP. Secondary end points included OS, the rate of response, and safety.

Of 351 patients who had received at least one previous antimyeloma therapy, 176 were randomly assigned to receive 25 mg of oral lenalidomide and 175 to receive placebo on days 1 to 21 of a 28-day cycle. In addition, all patients received 40 mg of oral dexamethasone on days 1 to 4, 9 to 12, and 17 to 20 for the first four cycles and subsequently, after the fourth cycle, only on days 1 to 4. Patients continued in the study until the occurrence of disease progression or unacceptable toxic effects.

TTP was significantly longer in the patients who received lenalidomide plus dexamethasone (lenalidomide group) than in those who received placebo plus dexamethasone (placebo group) (median, 11.3 months vs. 4.7 months; $P < 0.001$). A complete or partial response occurred in 106 patients in the lenalidomide group (60.2%)



and in 42 patients in the placebo group (24.0%, $P < 0.001$), with a complete response in 15.9% and 3.4% of patients, respectively ($P < 0.001$). OS was significantly improved in the lenalidomide group (HR for death, 0.66; $P = 0.03$). Grade 3 or 4 adverse events that occurred in more than 10% of patients in the lenalidomide group were neutropenia (29.5%, vs. 2.3% in the placebo group), thrombocytopenia (11.4% vs. 5.7%), and venous thromboembolism (11.4% vs. 4.6%).

11.2 Bilag B

Tabel 41. Censureringsregler og antal censureringer i DREAMM-7

Årsager til censurering	BelBorDex 0 til <6 måneder	BelBorDex 6 til <12 måneder	DaarBorDex 0 til <6 måneder	DaraBorDex 6 til <12 måneder
Totalt censureret	23	17	22	8
Ingen tilstrækkelige baseline-vurderinger	0	0	1	0
Ingen tilstrækkelige post-baseline vurderinger; randomiseret, ikke doseret og trukket tilbage	1	0	5	0
Ingen tilstrækkelige post-baseline vurderinger før start af ny anti-myelomatose behandling	0	0	1	0
Ingen tilstrækkelige post-baseline vurderinger; andet	1	0	2	0
Tilstrækkelig post-baseline vurdering og ny anti- myelomatose behandling	9	6	7	4
Progression efter forlænget tab af opfølgning	1	0	3	0
Død efter forlænget tab af opfølgning	3	0	3	1
Post-baseline vurdering men ingen progression (eller død)	6	6	3	2

Kategorierne "0 til <6 måneder" og "6 til <12 måneder" beregnes som randomiseringsdato til censureringstidspunkt.

BelBorDex = belantamab mafodotin, bortezomib og dexamethason; DaraBorDex = daratumumab, bortezomib og dexamethason.

11.3 Bilag C

Tabel 42 viser resultater for EQ-5D-3L for begge arme.



Tabel 42: Resultater for EQ-5D-3L (DK vægte)

	BelBorDex		DaraBorDex	
	n	Gennemsnit (SD)	n	Gennemsnit (SD)
Baseline	██	██	██	██
Uge 7	██	██	██	██
Uge 13	██	██	██	██
Uge 19	██	██	██	██
Uge 25	██	██	██	██
Uge 31	██	██	██	██
Uge 37	██	██	██	██
Uge 43	██	██	██	██
Uge 49	██	██	██	██
Uge 55	██	██	██	██
Uge 61	██	██	██	██
Uge 67	██	██	██	██
Uge 73	██	██	██	██
Uge 79	██	██	██	██
Uge 85	██	██	██	██
Uge 91	██	██	██	██
Uge 97	██	██	██	██
Uge 103	██	██	██	██
Uge 109	██	██	██	██
Uge 115	██	██	██	██
Uge 121	██	██	██	██
Uge 127	██	██	██	██
Uge 133	██	██	██	██
Uge 139	██	██	██	██
Uge 145	██	██	██	██
Uge 151	██	██	██	██
Uge 157	██	██	██	██
Uge 163	██	██	██	██
Uge 169	██	██	██	██
Uge 175	██	██	██	██
Uge 181	██	██	██	██
Uge 187	██	██	██	██
Uge 193	██	██	██	██
Uge 199	██	██	██	██
Uge 205	██	██	██	██
Uge 211	██	██	██	██



	BelBorDex		DaraBorDex	
	n	Gennemsnit (SD)	n	Gennemsnit (SD)
Uge 217	■	■	■	■
Ved afslutning af behandling	■	■	■	■
Sidste opfølgning	■	■	■	■
Alle besøg	■	■	■	■

Tabel 43. Oversigt over antal patienter, der har udfyldt EQ-5D-3L ved baseline og mindst ét opfølgningstidspunkt- BelBorDex

Besvarelsesandelen blev baseret på det samlede antal patienter, der har udfyldt spørgeskemaet ved baseline og mindst ét andet tidspunkt (post-baseline).

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering** *
Baseline	■	■	■	■
Uge 7	■	■	■	■
Uge 13	■	■	■	■
Uge 19	■	■	■	■
Uge 25	■	■	■	■
Uge 31	■	■	■	■
Uge 37	■	■	■	■
Uge 43	■	■	■	■
Uge 49	■	■	■	■
Uge 55	■	■	■	■
Uge 61	■	■	■	■
Uge 67	■	■	■	■
Uge 73	■	■	■	■
Uge 79	■	■	■	■
Uge 85	■	■	■	■
Uge 91	■	■	■	■
Uge 97	■	■	■	■
Uge 103	■	■	■	■
Uge 109	■	■	■	■
Uge 115	■	■	■	■



Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering** *
Uge 121	■	■	■	■
Uge 127	■	■	■	■
Uge 133	■	■	■	■
Uge 139	■	■	■	■
Uge 145	■	■	■	■
Uge 151	■	■	■	■
Uge 157	■	■	■	■
Uge 163	■	■	■	■
Uge 169	■	■	■	■
Uge 175	■	■	■	■
Uge 181	■	■	■	■
Uge 187	■	■	■	■
Uge 193	■	■	■	■
Uge 199	■	■	■	■
Uge 205	■	■	■	■
Uge 211	■	■	■	■
Uge 217	■	■	■	■
Uge 223	■	■	■	■

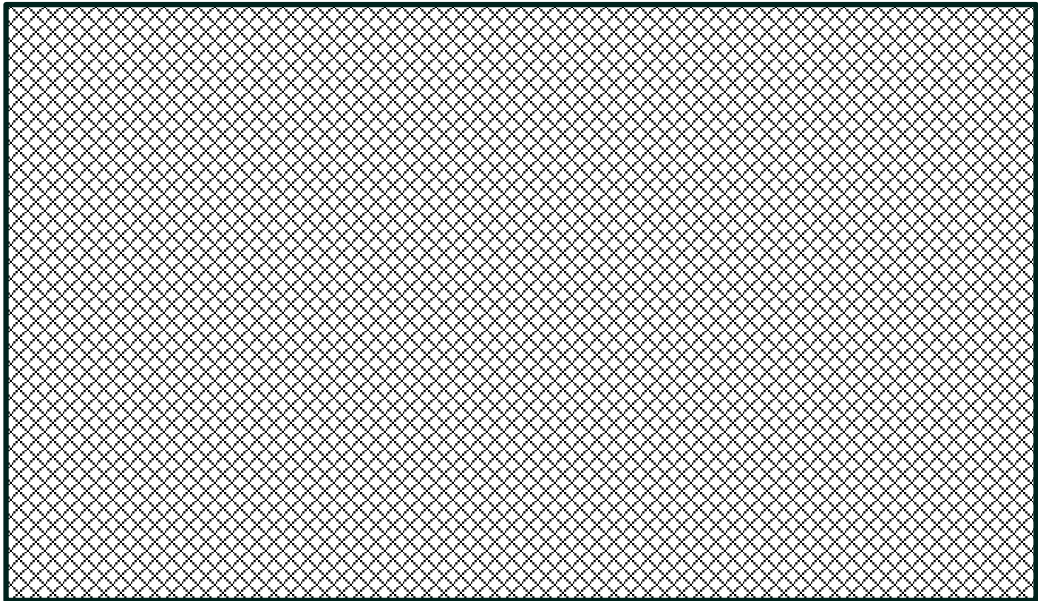
Tabel 44. Oversigt over antal patienter, der har udfyldt EQ-5D-3L ved baseline og mindst ét opfølgningstidspunkt- DaraBorDex

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering** *
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■



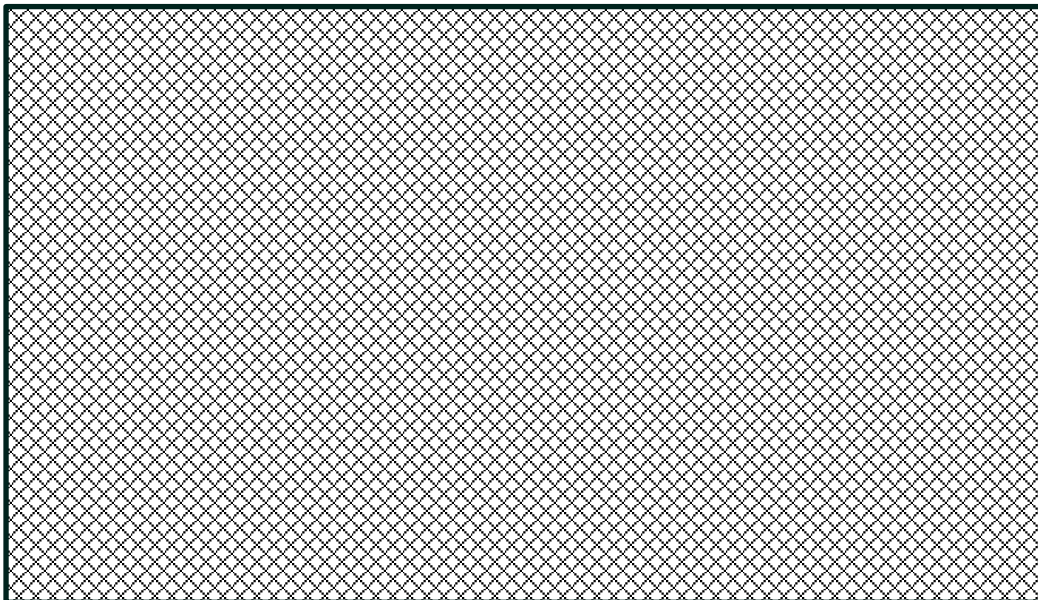


11.4 Bilag D



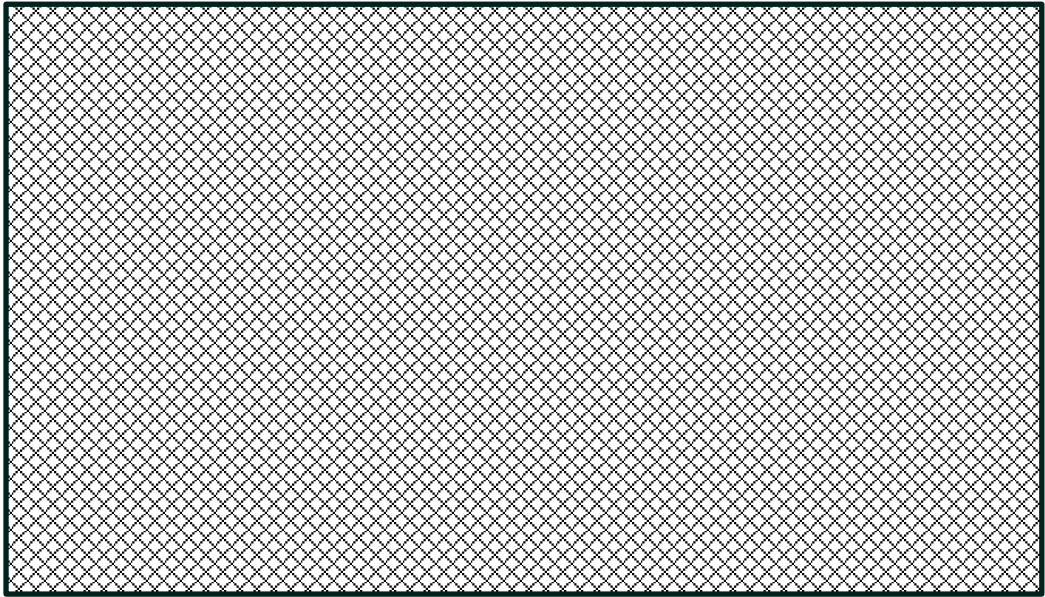
Figur

17 [REDACTED]
[REDACTED]



Figur

18 [REDACTED]
[REDACTED]



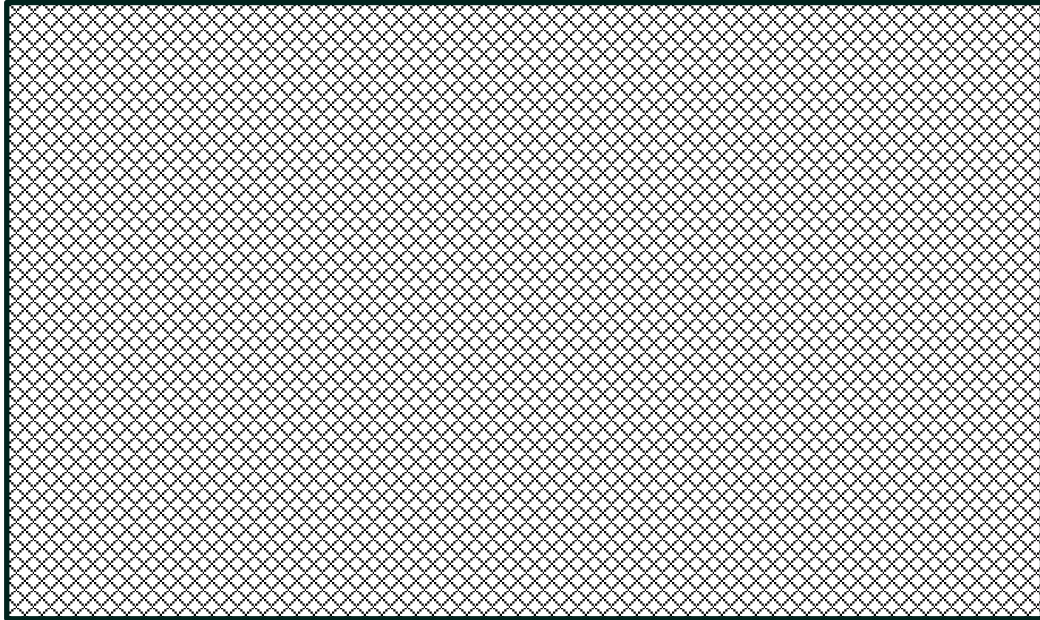
Figur

19





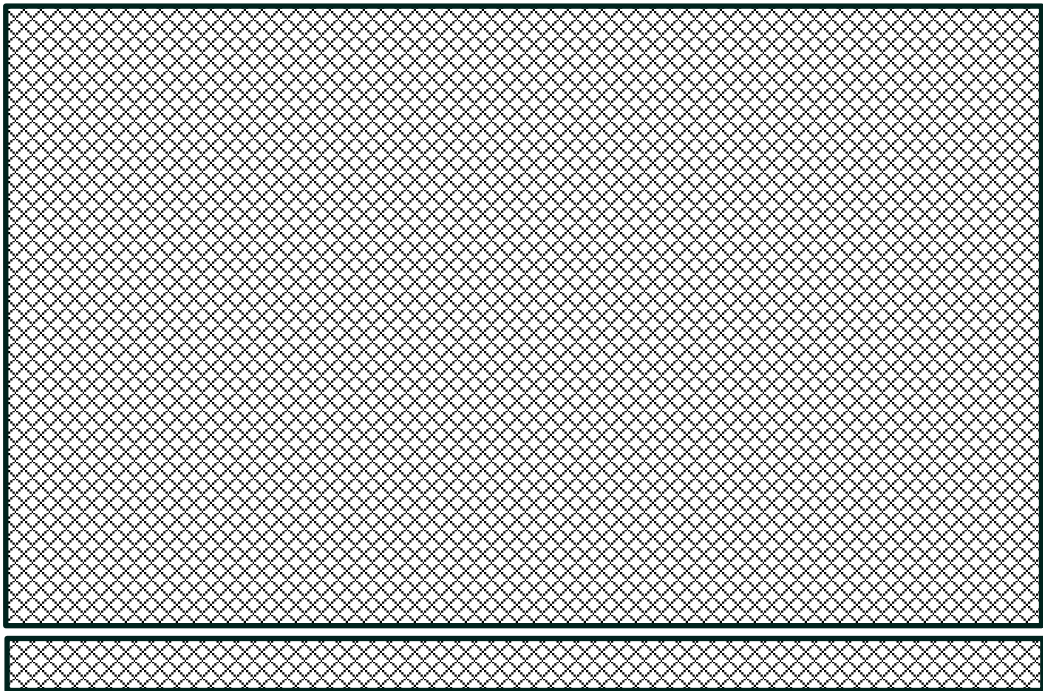
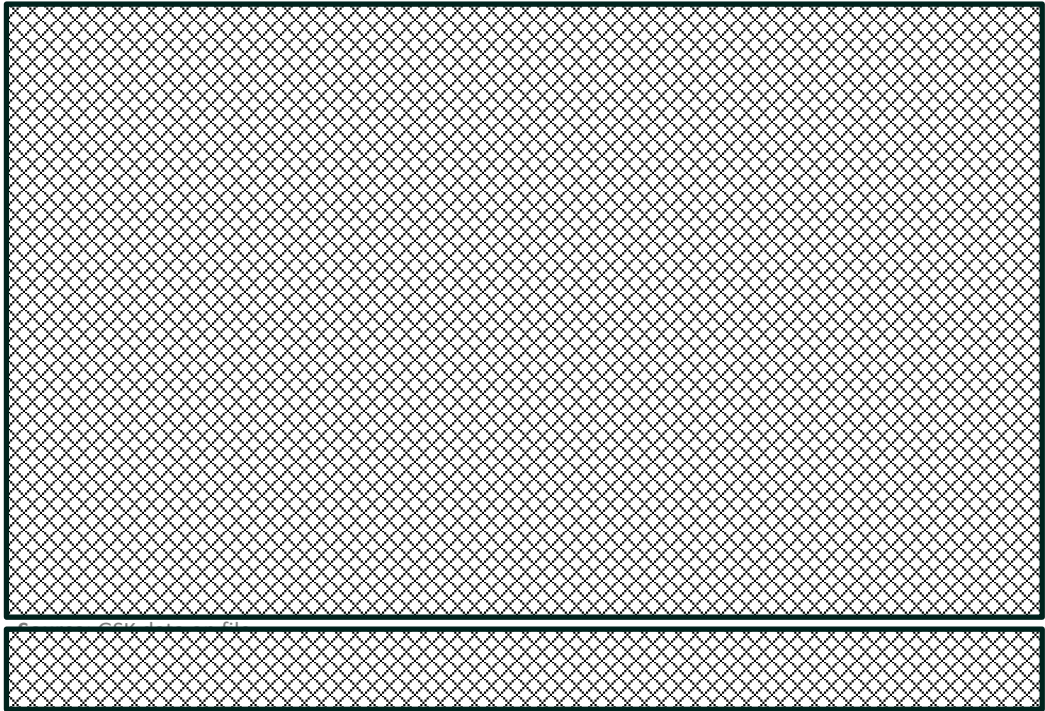
11.5 Bilag E



Figur

20





Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk