

Medicinrådets vurdering  
vedrørende  
daratumumab i  
kombination med  
bortezomib, melphalan  
og prednison til  
behandling af  
nydiagnosticerede  
patienter med  
knoglemarvskræft  
(myelomatose)

### **Om Medicinrådet**

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

### **Om vurderingsrapporten**

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

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

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

Godkendt af Medicinrådet 23. september 2020

Dokumentnummer 89084

Versionsnummer 1.0

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

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

## Indhold

1	Medicinrådets konklusion.....	3
2	Begreber og forkortelser .....	4
3	Introduktion.....	5
3.1	Knoglemarvskræft.....	5
3.2	Daratumumab til nydiagnosticerede patienter.....	5
3.3	Nuværende behandling .....	6
4	Metode .....	6
5	Resultater .....	7
5.1.1	Litteratur .....	7
5.1.2	Databehandling og analyse.....	9
5.1.3	Evidensens kvalitet.....	11
5.1.4	Effektestimater og kategorier – komparator BorMelPred .....	12
5.1.5	Effektestimater og kategorier – komparator LenDex .....	17
5.1.6	Effektestimater og kategorier – komparator BorLenDex .....	22
6	Andre overvejelser .....	25
7	Fagudvalgets konklusion.....	26
8	Relation til behandlingsvejledning.....	27
9	Referencer .....	28
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	30
11	Versionslog .....	31
12	Bilag 1: dosering af lægemidler i studierne .....	32
13	Bilag 2: Evidensens kvalitet.....	33
13.1	Cochrane, Risk of Bias.....	33
13.2	GRADE-profiler.....	34
14	Bilag 3: Uønskede hændelser rapporteret for behandlingerne .....	36

## 1 Medicinrådets konklusion

### Komparator BorMelPred

Medicinrådet vurderer, at daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison giver en **merværdi af ukendt størrelse** sammenlignet med bortezomib, melphalan og prednison til nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, som ikke er egnede til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

### Komparator LenDex

Medicinrådet vurderer, at daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison giver en **merværdi af ukendt størrelse** sammenlignet med lenalidomid og dexamethason til nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, som ikke er egnede til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

### Komparator BorLenDex

Medicinrådet vurderer, at den samlede værdi af daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison sammenlignet med bortezomib, lenalidomid og dexamethason **ikke kan kategoriseres**. Rådet vurderer dog, at daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end bortezomib, lenalidomid og dexamethason.

#### Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

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

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

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

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

## 2 Begreber og forkortelser

BorLenDex	Lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason
CI	Konfidensinterval
DaraBorMelPred	Daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EPAR	<i>European public assessment report</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>
HDT/STS	Højdosiskemoterapi med stamcellestøtte
HR	<i>Hazard ratio</i>
OS	<i>Overall survival</i> (samlet overlevelse)
PFS	<i>Progression free survival</i> (progressionsfri overlevelse)
QLQ-C30	<i>Quality of life questionnaire</i>
RR	Relativ risiko

### 3 Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison (DaraBorMelPred) som mulig standardbehandling til nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft (myelomatose), som ikke er egnede til højdosiskemoterapi med stamcellestøtte, er at vurdere den værdi, behandlingen har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Janssen-Cilag A/S. Vi modtog ansøgningen den 2. juni 2020.

Det kliniske spørgsmål er:

*Hvad er værdien af daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison samt efterfølgende som vedligeholdelsesbehandling, sammenlignet med nuværende standardbehandling til voksne patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft, som ikke er egnede til højdosiskemoterapi med stamcellestøtte?*

#### 3.1 Knoglemarvskræft

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

Knoglemarvskræft er den næsthøypigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark, hvor i alt ca. 2.300 patienter anslås at leve med sygdommen [2]. Der diagnosticeres ca. 380 behandlingskrævende patienter om året i Danmark, og medianalder ved diagnose er ca. 71 år [3].

#### 3.2 Daratumumab til nydiagnosticerede patienter

I den ansøgte behandlingskombination er daratumumab kombineret med bortezomib, melphalan og prednisolon (DaraBorMelPred). Kombinationen er EMA-godkendt til nydiagnosticerede patienter, som ikke er kandidater til højdosiskemoterapi med stamcellestøtte (HDT/STS) og doseres som følger i serier a 6 uger:

- Daratumumab (som en af følgende)
  - 16 mg pr. kg i.v. ugentligt i serie 1, hver tredje uge i serie 2-9 og herefter hver fjerde uge frem til progression
  - 1800 mg s.c. ugentligt i serie 1, hver tredje uge i serie 2-9 og herefter hver fjerde uge frem til progression
- Bortezomib 1,3 mg pr. m<sup>2</sup> s.c. 2 gange ugentligt i uge 1, 2, 4 og 5 i serie 1 og én gang ugentligt i uge 1, 2, 4 og 5 i serie 2-9
- Melphalan 9 mg pr. m<sup>2</sup> p.o. på dag 1-4 i serie 1-9
- Prednison 60 mg pr. m<sup>2</sup> p.o. på dag 1-4 i serie 1-9

- Desuden dexamethason 20 mg p.o. eller i.v. i serie 1, hver tredje uge i serie 2-9 og herefter hver fjerde uge frem til progression

Daratumumab har desuden følgende EMA-godkendte indikationer [4]:

- som monoterapi (i kombination med dexamethason) til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær knoglemarvskræft, som tidligere har fået behandling med en proteasomhæmmer og et immunmodulerende middel, og som har vist sygdomsprogression under den sidste behandling.
- i kombination med lenalidomid og dexamethason (DaraLenDex) eller bortezomib og dexamethason (DaraBorDex) til behandling af voksne patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har fået mindst én behandling.
- i kombination med lenalidomid og dexamethason (DaraLenDex) til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft, som ikke er kandidater til HDT/STS.

Ingen af de nævnte indikationer er behandlet i en proces for nye lægemidler i Medicinrådet (de to førstnævnte er taget i brug, inden Medicinrådet blev etableret). Daratumumab monoterapi samt DaraLenDex og DaraBorDex til tidligere behandlede patienter indgår i Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende knoglemarvskræft.

### 3.3 Nuværende behandling

Behandlingen af knoglemarvskræft varetages på de hæmatologiske afdelinger. Den medicinske behandling består af forskellige lægemiddelkombinationer, der har vist sig mere virksomme en enkeltstofbehandlinger [5]. Behandlingen er ikke kurativ, så ud over forlænget overlevelse er målet med behandlingen at give patienterne længst mulige symptomfrie perioder med bedst mulig livskvalitet.

Nydiagnosticerede patienter inddeles overordnet i to patientgrupper, efter hvorvidt de er kandidater til HDT/STS eller ej. Dette afgøres på baggrund af almentilstand og komorbiditet. Patienter med knoglemarvskræft, som er yngre (oftest yngre end 65-70 år) og uden betydende komorbiditet, behandles med HDT/STS, såfremt de ønsker det. Denne behandling er internationalt anerkendt som det bedste valg uden ligeværdige alternativer [6–8].

Patienter med behandlingskrævende knoglemarvskræft, som ikke er kandidater til HDT/STS, tilbydes andre medicinske kombinationsbehandlinger [9]. Den patientpopulation udgør ca. 250 patienter årligt, svarende til ca. 2/3 af de behandlingskrævende nydiagnosticerede patienter. Blandt de nuværende behandlingsmuligheder anvendes oftest en kombination af enten bortezomib, lenalidomid og dexamethason (BorLenDex), bortezomib, melphalan og prednison (BorMelPred) eller lenalidomid og dexamethason (LenDex) [10]. Patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS, har en medianoverlevelse på ca. 3 år og en median progressionsfri overlevelse på ca. 18 måneder [11]. Den gennemsnitlige levetid i baggrundsbefolkningen er for 75-årige ca. 11 år for mænd og 13 år for kvinder. For 80-årige er den gennemsnitlige levetid 8 år for mænd og 10 år for kvinder (estimerer fra Danmarks Statistik, [www.dst.dk](http://www.dst.dk)).

## 4 Metode

Medicinrådets protokol for vurdering af daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison til behandling af nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft beskriver sammen med Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, hvordan vi vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

Det kliniske spørgsmål er:

*Hvad er værdien af daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison samt efterfølgende som vedligeholdelsesbehandling, sammenlignet med nuværende standardbehandling til voksne patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft, som ikke er egnede til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte?*

Nuværende standardbehandling blev i protokollen defineret som en af følgende komparatorer:

1. Bortezomib, lenalidomid og dexamethason (BorLenDex) doseret som følger:  
*I de første otte serier a 21 dage*  
Lenalidomid 25 mg p.o. på dag 1-14  
Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> s.c. på dag 1, 4, 8 og 11  
Dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12  
*Dernæst serier a 28 dage indtil progression*  
Lenalidomid 25 mg p.o. på dag 1-21  
Dexamethason 40 mg p.o. på dag 1, 8, 15 og 22
2. Lenalidomid og dexamethason (LenDex) doseret som følger:  
*18 serier a 28 dages varighed*  
Lenalidomid 25 mg p.o. på dag 1-21  
Dexamethason 40 mg p.o. på dag 1, 8, 15, og 22
3. Bortezomib, melphalan og prednisolon (BorMelPred) doseret som følger:  
*9 serier a 35 dages varighed*  
Bortezomib s.c. 1,3 mg/m<sup>2</sup> på dag 1, 8, 15 og 22  
Melphalan p.o. 9 mg/m<sup>2</sup> på dag 1, 2, 3, 4  
Prednisolon p.o. 100 mg på dag 1, 2, 3, 4

## 5 Resultater

### 5.1.1 Litteratur

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

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har desuden tilføjet yderligere to kliniske studier (IFM 01/01 og IFM 99-06), som var nødvendige for at kunne lave indirekte sammenligninger baseret på en netværksmetaanalyse, hvilket ansøger ønskede. Sekretariatet accepterer denne tilgang, da studierne blev anvendt i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. knoglemarvskræft, godkendt den 19. maj 2019. Ansøger har i alt identificeret 10 artikler med resultater fra 6 kliniske studier til besvarelse af det kliniske spørgsmål. Artikler samt kliniske studier fremgår af tabel 1, hvor det også er angivet, hvordan data fra studierne er anvendt i sammenligningerne mellem DaraBorMelPred og komparatorer.



**Tabel 1. Litteratur, som ansøger har identificeret og anvendt: 10 artikler baseret på 6 kliniske studier.**

Reference	Studienavn, NCT-nummer og interventioner*	Start og forventet afslutningsdato, median opfølgningstid	Sammenligning med komparator
<p><i>Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma, Mateos et al., The New England journal of medicine, 2018 [12]</i></p> <p><i>Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomized, open-label, phase 3 trial, Mateos et al., The Lancet, 2020 [13]</i></p>	<p><b>ALCYONE</b> NCT02195479 DaraBorMelPred vs. BorMelPred</p>	<p>9. dec. 2014-20. okt. 2021 Median opfølgningstid: 40,1 mdr.</p>	<p>BorMelPred (direkte sammenligning: OS, PFS, behandlingsophør, livskvalitet)</p> <p>LenDex (indirekte sammenligning: OS, PFS)</p> <p>BorLenDex (indirekte sammenligning: behandlingsophør, naiv sammenligning: OS, PFS)</p>
<p><i>Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma, Benboubker et al., N Engl J Med., 2014 [14]</i></p> <p><i>Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma., Facon T et al., Blood, 2018 [15]</i></p> <p><i>Health-related quality-of-life in patients with newly diagnosed multiple myeloma in the FIRST trial: lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus melphalan, prednisone, thalidomide., Delforge M et al., Haematologica, 2015 [16]</i></p>	<p><b>FIRST</b> NCT00689936 LenDex vs. LenDex18 MelPredThal</p>	<p>21. aug. 2008 – 14. juli 2016 Median opfølgningstid: 67 mdr.</p>	<p>LenDex (indirekte sammenligning: OS, PFS)</p> <p>BorLenDex (anvendt som mellemed i netværket)</p>
<p><i>Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial., Hulin et al., J Clin Oncol., 2009 [17]</i></p>	<p><b>IFM 01/01</b> NCT00644306 MelPred vs. MelPredThal</p>	<p>april 2002- maj 2007 Median opfølgningstid: 47,5 mdr.</p>	<p>LenDex (anvendt som mellemed i netværket)</p> <p>BorLenDex (anvendt som mellemed i netværket)</p>
<p><i>Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomized trial., Facon et al., Lancet., 2007 [18]</i></p>	<p><b>IFM 99-06</b> NCT00367185 MelPred vs. MelPredThal</p>	<p>maj 2000- okt. 2005 Median opfølgningstid: 51,5 mdr.</p>	<p>LenDex (anvendt som mellemed i netværket)</p> <p>BorLenDex (anvendt som mellemed i netværket)</p>
<p><i>Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma., San Miguel et al., N Engl J Med., 2008 (18)</i></p> <p><i>Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma., San Miguel et al., J Clin Oncol., 2013 [19]</i></p>	<p><b>VISTA</b> NCT00111319 BorMelPred vs. MelPred</p>	<p>dec. 2004- juli 2007^ Median opfølgningstid: 60,1 mdr.</p>	<p>LenDex (anvendt som mellemed i netværket)</p> <p>BorLenDex (anvendt som mellemed i netværket)</p>
<p><i>Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomized, open-label, phase 3 trial., Durie B et al., Lancet., 2017 [20]</i></p>	<p><b>SWOG S0777</b> NCT00644228 BorLenDex vs. LenDex</p>	<p>1. april 2008- 1. juli 2016^ Median opfølgningstid: 69 mdr.</p>	<p>BorLenDex (indirekte sammenligning: behandlingsophør, naiv sammenligning: OS, PFS)</p>

\*Studiedosering af lægemidlerne fremgår af bilag 1.

^Sidste dataindsamling for primære effektmål

## Studiepopulationerne

De inkluderede studier, som fremgår af tabel 1, omhandler alle primærbehandling af patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS. Dog er der i SWOG S0777 også inkluderet patienter, som er kandidater til HDT/STS. Dermed er populationen i dette studie yngre og i bedre performance status end i de øvrige studier og i forhold til den danske patientpopulation.

Fagudvalget bemærker desuden mindre forskelle i studiepopulationerne med hensyn til alder og nyrefunktion. Der er enkelte studier, hvor medianalderen er højere (IFM 01/01), eller nyrefunktionen er bedre (ALCYONE) sammenlignet med øvrige studier. Fagudvalget vurderer, at med undtagelse af SWOG S0777, er studiepopulationerne sammenlignelige.

Med undtagelser af studiepopulationen i SWOG-studiet anser fagudvalget studiepopulationerne som tilstrækkeligt repræsentative for den danske patientpopulation, om end de generelt er lidt yngre og i bedre performance status, som det ofte gør sig gældende for patienter i kliniske studier.

Baselinekarakteristika oplyst fra ansøger fremgår af tabel 2.

**Tabel 2: Baselinekarakteristika for studier inkluderet i den endelige ansøgning.**

TRIAL	Location of study	Median Follow up (month)	Treatment arms	N	Median Age (years)	Female (%)	Race white (%)	MM type-IgG (%)	ISS-stage III (%)	ECOG 0 (%)	ECOG 1 (%)	ECOG 2 (%)	High-risk cytogenetic abnormality (%)
ALCYONE	Asia–Pacific, Europe, Latin America, North America	40.1	DaraBorMelPred	350	71	54	85	40.9	40.6	22	52	26	16.9
			BorMelPred	356	71	53	85	39.3	36.2	28	49	24	14.9
FIRST	US, Canada, Asia Pacific, Europe	67.0	LenDex	535	73	45	89	62	40	29	48	22	17
			LenDex18	541	73	50	89	61	40	30	49	21	20
			MelPredThal	547	73	48	90	64	41	29	50	20	19
IFM 01/01	Europe	47.5	MelPred MelPredThal	116 113	78.5	47 62			30 35				
IFM 99–06	Europe	51.5	MelPred MelPredThal	196 125		34 50			30 29				
VISTA	US, Canada, Europe, Latin America, Asia Pacific	60.1	BorMelPred MelPred	344 338	71 71	49 51	88 87	64 62	35 34				
SWOG S0777 (EPAR)	US, Puerto Rico, Saudi Arabia	69.0	BorLenDex	263	63	38			33	40	49	11.4	
			LenDex	260	63	47			34	39	46	13.8	

### 5.1.2 Databehandling og analyse

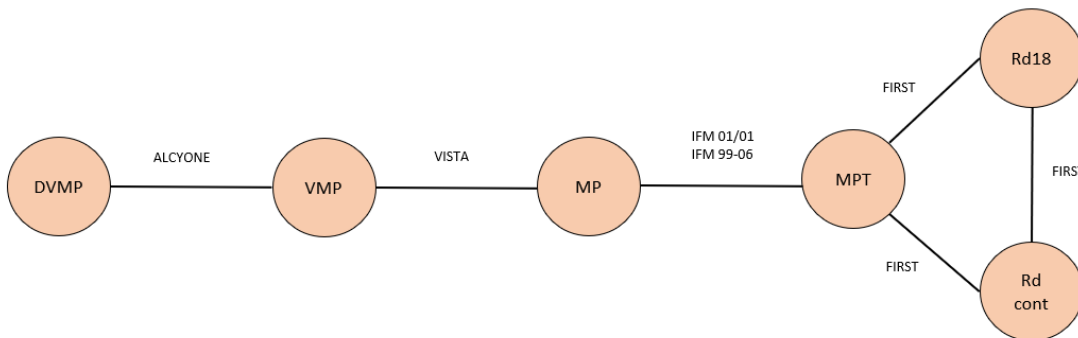
Nedenfor beskriver vi ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål. Databehandlingen adskiller sig for de tre komparatorer, og disse er beskrevet hver for sig.

### Komparator BorMelPred

Ansøger har anvendt direkte sammenligninger for alle effektmål, baseret på data fra ITT-populationen fra ALCYONE-studiet. Bivirkninger er opgjort som *treatment emergent adverse events (TEAE)*, det vil sige de uønskede hændelser, som forekommer efter opstart af behandlingen. TEAE er dermed ikke nødvendigvis vurderet at være relateret til behandlingen. Uønskede hændelser af grad 3-4 er afgrænset til de hændelser, der forekommer hos mindst 5 % (i stedet for alle uønskede hændelser af grad 3-4). Ansøger har foretaget denne afgrænsning for at kunne lave en ensartet opgørelse på tværs af komparatorer. Sekretariatet accepterer ansøgers datagrundlag, databehandling og analyser for hvert effektmål.

### Komparator LenDex

Da der ikke findes direkte sammenligninger, har ansøger valgt at lave netværksmetaanalyser, baseret på netværket vist i Figur 1. Ansøger vurderer, at de inkluderede studier er tilstrækkeligt sammenlignelige til at kunne indgå i netværket, baseret på baselinedata (tabel 2). Fagudvalget er enig i denne vurdering. For komparator LenDex er der lavet netværksmetaanalyser for effektmålene *OS*, *PFS* og *behandlingsophør*. For alle netværksmetaanalyser har ansøger valgt at anvende fixed effects models. På grund af netværkets simple endimensionelle struktur (figur 1) svarer ansøgers netværksmetaanalyse til sekventiel brug af Buchers metode til indirekte sammenligning.



**Figur 1: Ansøgers netværk af studier til sammenligning af DaraBorMelPred med LenDex for effektmålene OS og PFS. DVMP = DaraBorMelPred, VMP: BorMelPred, MP: MelPred, MPT: MelPredThal, Rd18: LenDex givet i 18 mdr., Rd cont: LenDex givet indtil progression.**

Bivirkninger er opgjort som *treatment emergent adverse events (TEAE)*, det vil sige de uønskede hændelser, som forekommer efter opstart af behandlingen. TEAE er dermed ikke nødvendigvis vurderet at være relateret til behandlingen. Uønskede hændelser af grad 3-4 er afgrænset til de hændelser, der forekommer hos mindst 5 % (i stedet for alle uønskede hændelser af grad 3-4).

Sekretariatet accepterer ansøgers datagrundlag, databehandling og analyser for effektmålene *OS*, *PFS*, *behandlingsophør* og *bivirkninger*.

For effektmålet livskvalitet har ansøger valgt ikke at foretage sammenlignende analyser, fordi der ikke er baselinedata tilgængelige for gruppen af patienter, der har fået LenDex i 18 måneder. Ansøger har valgt ikke at lave en naiv sammenligning på grund af risiko for bias, fordi der kun findes data samlet for patienter, som fik LenDex henholdsvis i 18 måneder og indtil progression. Sekretariatet og fagudvalget er ikke enig i ansøgers begrundelse for at udelade en sammenligning vedr. effektmålet *livskvalitet*. Derfor har fagudvalget foretaget en naiv sammenligning for livskvalitet baseret på studiedata fra ALCYONE og FIRST.

### Komparator BorLenDex

Da der ikke findes direkte sammenligninger, har ansøger valgt at lave en netværksmetaanalyse, baseret på netværket vist i Figur 1 med tillæg af et yderligere studie; SWOG S0777. Ansøger beskriver, at populationen

i SWOG-studiet i gennemsnit er yngre og med bedre funktionsniveau og vurderer, at dette har betydning for effektmålene *OS* og *PFS*, men ikke for behandlingsophør. For *behandlingsophør* vurderer ansøger således, at de inkluderede studier er tilstrækkeligt sammenlignelige til at kunne indgå i netværket, baseret på baselinedata (tabel 2). Derfor er der for komparator BorLenDex lavet en netværksmetaanalyse for effektmålet *behandlingsophør*.

For effektmålene *OS* og *PFS* har ansøger lavet en naiv sammenligning baseret på studiedata fra ALCYONE og SWOG S0777.

For effektmålet *livskvalitet* er der ikke rapporteret data i SWOG-studiet, og det har derfor ikke været muligt for ansøger at sammenligne effekten på livskvalitet ved behandling med DaraBorMelPred i forhold til BorLenDex.

Bivirkninger er opgjort som *treatment emergent adverse events (TEAE)*, det vil sige de uønskede hændelser, som forekommer efter opstart af behandlingen. TEAE er dermed ikke nødvendigvis vurderet at være relateret til behandlingen. Uønskede hændelser af grad 3-4 er afgrænset til de hændelser, der forekommer hos mindst 5 % (i stedet for alle uønskede hændelser af grad 3-4).

Sekretariatet accepterer ansøgers datagrundlag, databehandling og analyser for effektmålene *OS*, *PFS*, *bivirkninger* og *livskvalitet*. For effektmålet *behandlingsophør* er sekretariatet og fagudvalget ikke enige i ansøgers vurdering, idet det ikke er sandsynliggjort, hvorfor forskellen i studiepopulationerne ikke skulle have betydning for behandlingsophør. Derfor har fagudvalget foretaget en naiv sammenligning for behandlingsophør baseret på studiedata fra ALCYONE og SWOG S0777 og således ikke inddraget netværksmetaanalysen for behandlingsophør i vurderingen.

#### **Vedr. overlevelsedata**

I protokollen er det defineret, at fagudvalget ønsker data for medianoverlevelsen. Såfremt data ikke er modne, ønsker fagudvalget data for overlevelseshraten efter tre år, og såfremt disse ikke er modne, ønsker fagudvalget data for *PFS*. Ansøger har angivet data for overlevelseshraten efter tre år samt data for *PFS*. Sekretariatet vurderer, at data for overlevelse i ALCYONE-studiet ikke er modne, idet data for langt størstedelen af deltagerne på opfølgningstidspunktet er censureret, hvilket giver en usikkerhed i forhold til den beregnede Hazard ratio (HR). Tilsvarende er 3-års overlevelseshraten umoden, da der er et betydeligt antal censureringer før 36 måneder – særligt i BorMelPred-armen. Data for *PFS* har en højere grad af modenhed, men også her er der mange censureringer, der giver usikkerhed i forhold til HR og 3-års *PFS*-raten.

#### **5.1.3 Evidensens kvalitet**

Studierne er vurderet ved Cochranes risk of bias tool 2.0. Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 2.

For sammenligningen med BorLenDex er der tale om en naiv sammenligning, da forskelle i studiepopulationerne er for forskellige til, at der kan foretages formelle statistiske analyser. Evidensens kvalitet kan derfor ikke vurderes.

For sammenligningen med BorMelPred og LenDex er GRADE anvendt til at foretage en systematisk og transparent vurdering af evidensens kvalitet. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af evidensens kvalitet. GRADE-profiler fremgår af bilag 2.

#### **Inkonsistens og unøjagtighed**

For sammenligningen med BorMelPred er der kun data fra ét studie. Derfor nedgraderes ét niveau for inkonsistens for samtlige effektmål. For effektmålene *behandlingsophør* og *livskvalitet* er

konfidensintervallerne så brede, at der er usikkerhed om estimatet. Derfor nedgraderes ét niveau for unøjagtighed for disse effektmål.

For sammenligningen med LenDex er der for hver behandling kun data fra ét studie. Derfor nedgraderes ét niveau for inkonsistens for samtlige effektmål. For effektmålene *overlevelse* og *livskvalitet* er der stor usikkerhed om estimatet. Derfor nedgraderes to niveauer for unøjagtighed for disse effektmål.

### **Risiko for bias**

Halvdelen af de inkluderede studier har lav risiko for bias i forhold til metoden for randomisering, som er tilstrækkeligt beskrevet i studierne. Med undtagelse af ét studie (IFM 01/01) er alle studierne ublindede, og der vurderes derfor at være høj risiko for bias for effektmålene *behandlingsophør* og *livskvalitet*. Derfor er der generelt nedgraderet ét niveau for disse effektmål. For effektmålene *samlet overlevelse* og *progressionsfri overlevelse* er der ikke nedgraderet for risk of bias, selv om der for nogle studier er uklarhed om risikoen for bias i forhold til vurderingen af PFS. Flere studier vurderes at have høj eller uklar risiko for bias på grund af manglende data, mens alle studierne har lav risiko for bias ved udvælgelsen af resultater, der rapporteres. Det bemærkes, at der i flere af studierne er medforfattere med økonomiske interessekonflikter i forhold til de lægemidler, der er undersøgt i studierne.

### **Indirekthed**

Fagudvalget vurderer, at populationen i SWOG S0777 er yngre og med bedre performance status end danske patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft, som ikke er kandidater til HDT/STS. Sammenligningen med BorLenDex sker derfor på et indirekte evidensgrundlag og derfor er der nedgraderet for indirekthed.

For sammenligningen med LenDex vurderer fagudvalget, at studiepopulationerne svarer til den danske patientpopulation, hvad angår de væsentlige parametre. Der er dog tale om en indirekte sammenligning, og derfor er der nedgraderet for indirekthed.

### **Samlet vurdering af evidensens kvalitet**

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

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

For sammenligningen med BorLenDex kan evidensens kvalitet ikke vurderes.

#### 5.1.4 Effektestimater og kategorier – komparator BorMelPred

Af tabel 3 fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1, komparator BorMelPred.

**Tabel 3. Resultater for klinisk spørgsmål 1 (direkte analyse af DaraBorMelPred sammenlignet med BorMelPred, baseret på data fra ALCYONE-studiet)**

Effektmål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel [95 % CI]	Foreløbig værdi	Forskel [95 % CI]	Foreløbig værdi	
Samlet overlevelse (OS)	Median OS (MKRF: 6 mdr)	Kritisk	<i>Median OS er ikke nået og data er ikke modne</i>	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,60 [0,46; 0,80] <i>Data er ikke modne</i>	Stor merværdi	Merværdi af ukendt størrelse
	Overlevelseshastighed ved tre år (såfremt data for median OS ikke er modne) (MKRF: 5 procentpoint)	Kritisk	10,1 procentpoint <i>Data er ikke modne</i>	Kan ikke kategoriseres			
	Median PFS (såfremt data for overlevelse ikke er modne) (MKRF: 6 mdr)	Vigtig	17,1 <i>Data er ikke modne</i>	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,42 [0,34; 0,51] <i>Data er ikke modne</i>	Stor merværdi	
Behandlingsophør	Andel, der ophører med behandling pga. uønskede hændelser (adverse events) (MKRF: 10 procentpoint)	Kritisk	-2,3 [-6,3; 1,6] procentpoint	Ingen dokumenteret merværdi	RR 0,74 [0,44; 1,21]	Kan ikke kategoriseres	Ingen dokumenteret merværdi
Livskvalitet	Pointændring over tre år målt med EORTC QLQ-C30 (MKRF: 10 point)	Vigtig	4,4 [-1,8; 10,7] point	Ingen dokumenteret merværdi			Ingen dokumenteret merværdi
Bivirkninger	Kvalitativ gennemgang	Vigtig					
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Merværdi af ukendt størrelse					
Kvalitet af den samlede evidens		Meget lav					

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

### Samlet overlevelse

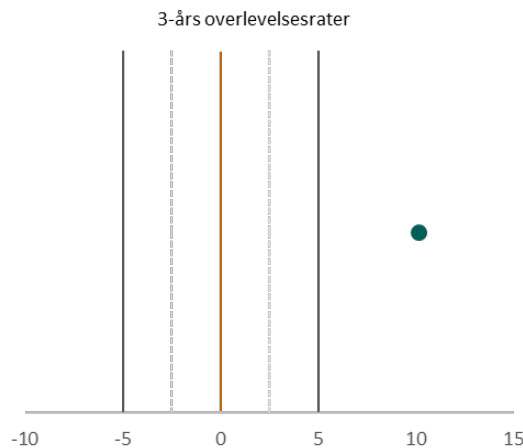
Som beskrevet i protokollen er effektmålet *overlevelse* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi behandlingsmålet ved knoglemarvskræft er at sikre længst mulig overlevelse under hensyntagen til patientens livskvalitet. Som beskrevet i afsnit 5.1.2 vurderes data ikke at være modne, hvilket betyder, at estimaterne er usikre. Fagudvalget tager højde for denne usikkerhed i kategoriseringen af værdien for effektmålet *overlevelse*.

Den mediane overlevelse er ikke nået i nogen af de to arme i ALCYONE-studiet. Den foreløbige værdi for forskellen i medianer kan derfor ikke kategoriseres.

Den absolutte forskel i overlevelseshaster efter 3 år er 10,1 procentpoint (78,0 % [73,2; 82,0] for DaraBorMelPred og 67,9 % [62,6; 72,6] for BorMelPred). Ansøger har beregnet et konfidensinterval: [5,4; 14,8] efter anmodning fra fagudvalget. Det indebærer imidlertid usikkerhed at beregne konfidensintervaller omkring forskelle i overlevelseshaster, især når konfidensintervallerne omkring overlevelseshasterne pr. arm ikke er symmetriske. Derfor anvendes konfidensintervallet ikke i vurderingen. Punkttestimatet er afbildet i Figur 2. Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler en klinisk relevant effektforskel. Da konfidensintervallet er for usikkert til at kunne anvendes i vurderingen, kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres.

Den mediane PFS er 36,4 [32,1; 45,9] måneder for DaraBorMelPred og 19,3 [18; 20,4] måneder for BorMelPred. Da der ikke kan beregnes et konfidensinterval omkring forskellen, kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 3, har DaraBorMelPred foreløbigt en stor merværdi vedr. både overlevelse (HR: 0,60 [0,46; 0,80]) og PFS (HR: 0,42 [0,34; 0,51]).



**Figur 2: Punkttestimat for den absolutte forskel for 3-års-overlevelseshaster. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.**

Fagudvalget vurderer, at DaraBorMelPred aggregeret har en merværdi af ukendt størrelse vedr. overlevelse, sammenlignet med BorMelPred.

Punkttestimaterne for median overlevelse og median PFS overstiger den mindste klinisk relevante forskel, og de relative effektforskelle indikerer en stor merværdi. Selv om data umiddelbart tyder på en stor merværdi, bør det tolkes med varsomhed, idet overlevelseshaster vurderes at være umodent. Fagudvalget mener, at data

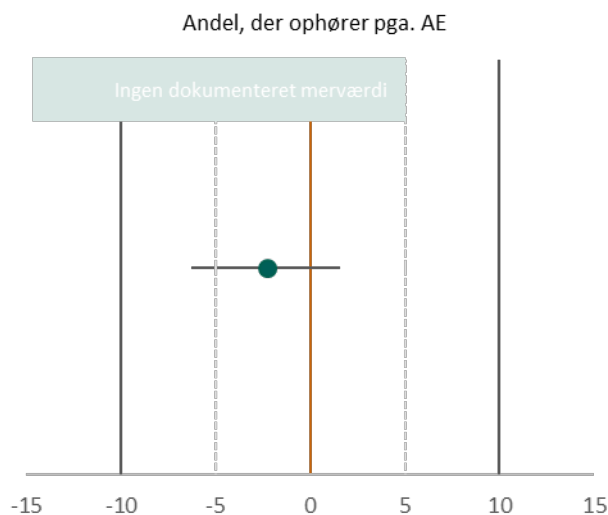
tydeligt indikerer, at DaraBorMelPred har en merværdi, men den eksakte kategori (lille, moderat eller stor) kan ikke fastsættes grundet usikkerhederne.

Fagudvalget bemærker, at kun 10 % patienterne, der i studiet fik BorMelPred, blev behandlet med daratumumab efterfølgende. I dansk praksis vil næsten alle patienter på et tidspunkt blive behandlet med daratumumab, hvilket formodes at forbedre overlevelsen. Dette bidrager til usikkerheden på overførbareheden af størrelsesordenen på effektforskellen til den danske population.

### Behandlingsophør

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *behandlingsophør grundet uønskede hændelser* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det udtrykker, hvor godt behandlingen tolereres af patienterne.

Forskellen i andelen af patienter, som oplever hændelser, der medfører behandlingsophør, er -2,3 [-6,3; 1,6] procentpoint, som vist i Figur 3. Andelen, der ophørte behandlingen på grund af uønskede hændelser, var for DaraBorMelPred 24 ud af 346 (6,9 %) og for BorMelPred 33 ud af 354 (9,3 %). Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor er den foreløbige værdi af DaraBorMelPred vedr. behandlingsophør ingen dokumenteret merværdi.



**Figur 3: Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for andel, der ophører behandling grundet uønskede hændelser. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.**

Baseret på den relative effektforskel (RR 0,74 [0,44; 1,21]), som fremgår af tabel 3, kan værdien af DaraBorMelPred foreløbigt ikke kategoriseres vedr. behandlingsophør.

Fagudvalget vurderer, at DaraBorMelPred aggregeret har ingen dokumenteret merværdi vedr. behandlingsophør, fordi data ikke viser, at der er forskel sammenlignet med BorMelPred.

Fagudvalget bemærker, at behandlingsophør ikke forekommer oftere, selv om der tillægges endnu et lægemiddel til behandlingen. Fagudvalget tilskriver dette, at bivirkningerne ved daratumumab generelt, i overensstemmelse med fagudvalgets kliniske erfaring, er acceptable for patienterne og håndterbare i klinisk praksis.

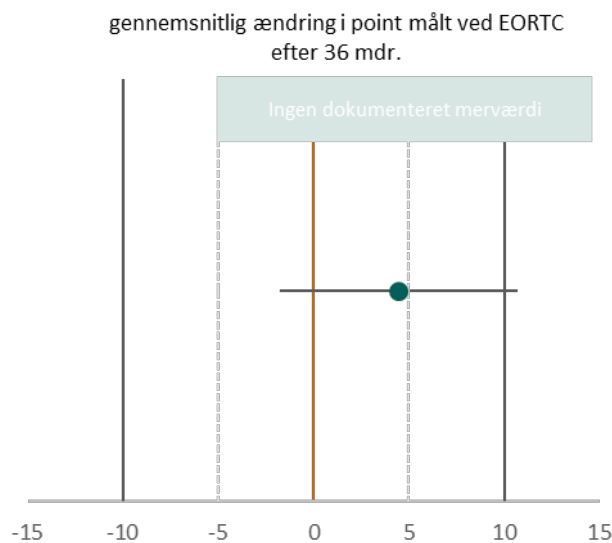


### Livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *livskvalitet* vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi både sygdommen i sig selv samt bivirkninger ved behandlingerne direkte påvirker patientens livskvalitet. Desuden findes endnu ingen kurative behandlingsformer, og en række af lægemidlerne gives kontinuerligt indtil progression. Patienterne lever derfor med at være i behandling i en stor del af tiden.

Efter tre år havde patienter i behandling med DaraBorMelPred en gennemsnitlig stigning i livskvalitet på 12,3 [8,8; 15,8] point, målt med spørgeskemaet EORTC QLQ-C30 på en skala fra 0-100. For patienter i behandling med BorMelPred var den gennemsnitlige stigning på 7,9 [2,5; 13,2]. Dermed er punktestimatet for den absolutte effektforskel 4,4 [-1,8; 10,7] point, som vist i Figur 4. Dette afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har DaraBorMelPred foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. livskvalitet.

Disse data er for den længste opfølgningstid; tre år. På det tidspunkt var der data tilgængeligt for 80 patienter i behandling med DaraBorMelPred og 31 patienter i behandling med BorMelPred. Til sammenligning var der efter tre måneder data for henholdsvis 262 og 245 patienter. Her var der en gennemsnitlig stigning i livskvalitet på 7,3 [5,1; 9,5] point for DaraBorMelPred og 3,9 [1,6; 6,2] for BorMelPred. Dermed var forskellen 3,4 [0,5; 6,4]; omtrent den samme uanset om livskvaliteten blev målt efter tre måneder eller tre år.



**Figur 4: Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for livskvalitet. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.**

Da der kun er efterspurgt data for livskvalitet, der kan opgøres på den absolutte skala, er der ikke et relativt effektestimat for livskvalitet

Fagudvalget vurderer, at DaraBorMelPred aggregeret har ingen dokumenteret merværdi vedr. livskvalitet, fordi data ikke viser, at der er forskel sammenlignet med BorMelPred.

### Bivirkninger

I protokollen er angivet, at fagudvalget ønskede en opgørelse af de hyppigste bivirkninger af enhver grad (forekommer hos > 10 % af patienterne) samt alle bivirkninger af grad 3-4, der er rapporteret i de kliniske studier, hvor DaraBorMelPred er undersøgt som behandling til nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft.

Ansøger har angivet *treatment emergent adverse events (TEAE)*, det vil sige de uønskede hændelser, som forekommer efter opstart af behandlingen, hos mindst 10 % af patienterne. Disse fremgår af bilag 3.

Ansøger har angivet de hyppigste grad 3-4 uønskede hændelser. For at kunne sammenligne på tværs af komparatorer, har ansøger valgt at angive de grad 3-4 uønskede hændelser, der forekommer hos mindst 5 % af patienterne. Disse fremgår af Tabel 4.

Fagudvalget bemærker, at der er en højere frekvens af luftvejsinfektioner og infektioner generelt, både når det drejer sig om uønskede hændelser af enhver grad og dem af grad 3/4. Herudover ser DaraBorMelPred ikke ud til at være forbundet med væsentligt flere bivirkninger end BorMelPred alene. Det er kendt, at behandling med daratumumab påvirker infektionsfrekvensen i særligt de øvre luftveje, men fagudvalget vurderer, at de hændelser vil være håndterbare i klinikken. Det stemmer også overens med et tilsyneladende sammenligneligt behandlingsophør ved de to behandlinger.

**Tabel 4: Uønskede hændelser grad 3-4, som forekommer hos mindst 5 % af patienterne. Upublicerede data-on-file fra ALCYONE-studiet med en median opfølgningstid på 40,1 mdr.**

	<b>DaraBorMelPred (n = 346)</b>	<b>BorMelPred (n = 354)</b>
<b>Reference</b>	Janssen, data-on-file	Janssen, data-on-file
<b>Patients with Grade 3 or 4 TEAEs</b>	277 (80,1%)	274 (77,4%)
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	<b>211 (61,0%)</b>	<b>219 (61,9%)</b>
Neutropenia	139 (40,2%)	138 (39,0%)
Anaemia	60 (17,3%)	70 (19,8%)
Thrombocytopenia	120 (34,7%)	134 (37,9%)
Lymphopenia	27 (7,8%)	22 (6,2%)
Leukopenia	28 (8,1%)	30 (8,5%)
<b>Infections and infestations</b>	<b>92 (26,6%)</b>	<b>53 (15,0%)</b>
Pneumonia	45 (13,0%)	15 (4,2%)
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	<b>30 (8,7%)</b>	<b>13 (3,7%)</b>
Hypertension	19 (5,5%)	6 (1,7%)

### 5.1.5 Effektestimater og kategorier – komparator LenDex

Af tabel 5 fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1, komparator LenDex.

Sammenligningen er foretaget på baggrund af en netværksmetaanalyse af de relative effektestimater. Ansøger har beregnet de absolutte effektestimater for overlevelse og PFS ved en naiv sammenligning af effektestimaterne fra arme i to forskellige studier (ALCYONE og FIRST). Forskellene på de absolutte effektmål for *overlevelse* og *PFS* vil derfor ikke blive anvendt i kategoriseringen.

Den absolutte forskel på behandlingsophør mellem DaraBorMelPred og LenDex er beregnet på baggrund af det relative effektestimat og en antaget hændelsesrate i komparatorgruppen på 13,15 %. Den antagede hændelsesrate er baseret på data fra FIRST-studiet og stemmer overens med niveauet i dansk klinisk praksis.

**Table 5. Resultater for klinisk spørgsmål 2 (indirekte analyse af DaraBorMelPred sammenlignet med LenDex, baseret på data fra studierne ALCYONE og FIRST)**

Effektmål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel [95 % CI]	Foreløbig værdi	Forskel [95 % CI]	Foreløbig værdi	
Samlet overlevelse	Median overlevelse (MKRF: 6 mdr)	Kritisk	<i>Medianen er ikke nået, og data er ikke modne</i>	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,86 [0,56; 1,32] <i>Data er ikke modne</i>	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Overlevelseshastighed ved tre år (såfremt data for median overlevelse ikke er modne) (MKRF: 5 procentpoint)	Kritisk	<i>Beregnet ved en naiv sammenligning. Data er ikke modne</i>	Kan ikke kategoriseres			
	Median PFS (såfremt data for overlevelse ikke er modne) (MKRF: 6 mdr)	Vigtig	<i>Beregnet ved en naiv sammenligning. Data er ikke modne</i>	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,43 [0,27; 0,68] <i>Data er ikke modne</i>	Stor merværdi	
Behandlingsophør	Andel, der ophører med behandling pga. uønskede hændelser (adverse events) (MKRF: 10 procentpoint)	Kritisk	-10,78 [-12,23; -6,84] procentpoint	Merværdi af ukendt størrelse	RR: 0,18 [0,08; 0,48]	Stor merværdi	Stor merværdi
Livskvalitet	Pointændring over tid målt med EORTC QLQ-C30 (MKRF: 10 point)	Vigtig	i.a.	-			Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	Kvalitativ gennemgang	Vigtig					
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Merværdi af ukendt størrelse					
Kvalitet af den samlede evidens		Meget lav					

CI = konfidensinterval, HR = hazard ratio, RR = relativ risiko. i.a. = ikke angivet. Grå celle: kan ikke beregnes/vurderes.

### *Samlet overlevelse*

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *overlevelse* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi behandlingsmålet ved knoglemarvskræft er at sikre længst mulig overlevelse under hensyntagen til patientens livskvalitet. Som beskrevet i afsnit 5.1.2 vurderes data ikke at være modne, hvilket betyder, at estimerne er usikre. Fagudvalget tager højde for denne usikkerhed i kategoriseringen af værdien for effektmålet *overlevelse*.

Den mediane overlevelse er ikke nået for hverken DaraBorMelPred eller LenDex. Den foreløbige værdi for forskellen i medianer kan derfor ikke kategoriseres.

Den relative effektforskel for overlevelse er baseret på den indirekte sammenligning i netværksmetaanalysen, HR 0,86 [0,56; 1,32]. Konfidensintervallet indeholder både positiv og negativ værdi og indebærer en stor usikkerhed. Derfor kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres.

Den relative effektforskel for PFS er baseret på den indirekte sammenligning i netværksmetaanalysen. Baseret på den relative effektforskel (HR: 0,43 [0,27; 0,68]) har DaraBorMelPred foreløbigt en stor værdi vedr. PFS. Data for PFS er imidlertid ikke modne.

Ansøger bemærker, at antagelserne for at kunne beregne de absolutte forskelle baseret på HR for overlevelse og PFS ikke er opfyldte. Derfor har ansøger foretaget en naiv sammenligning af overlevelseshraten efter 3 år, baseret på data fra arme i to forskellige studier. Her er forskellen 12 procentpoint (78,0 % [73,2; 82,0] for DaraBorMelPred og 66 % for LenDex). Dette estimat er meget usikkert og kan ikke lægges til grund for vurderingen. Ud fra en naiv sammenligning er forskellen i den mediane PFS 15,4 måneder (36,4 [32,1 – 45,9] måneder for DaraBorMelPred og 21 måneder for LenDex). Dette estimat er meget usikkert og kan ikke lægges til grund for vurderingen.

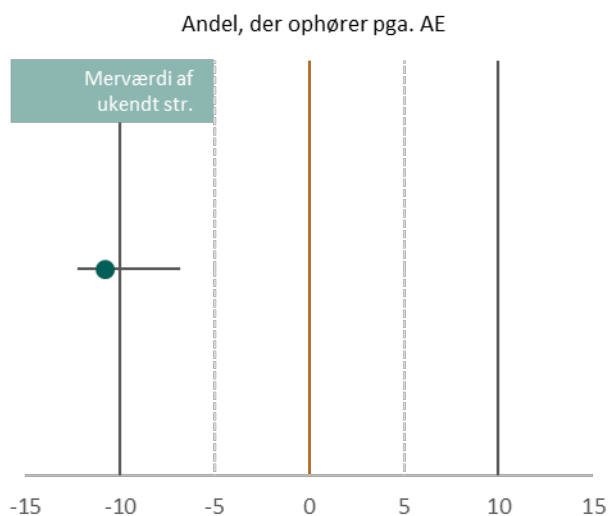
Fagudvalget vurderer, at den aggregerede værdi for DaraBorMelPred vedr. overlevelse ikke kan kategoriseres, fordi data er behæftet med stor usikkerhed, idet der er tale om en indirekte sammenligning af umodne data.

### *Behandlingsophør*

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *behandlingsophør grundet uønskede hændelser* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det udtrykker, hvor godt behandlingen tolereres af patienterne.

Andelen, der ophørte behandlingen på grund af uønskede hændelser, var for DaraBorMelPred 24 ud af 346 (6,8 %) og for LenDex 71 ud af 540 (12,2 %). Fagudvalget bemærker, at der er forskel på den mediane opfølgningstid i studierne, 40 måneder i ALCYONE-studiet (DaraBorMelPred) og 67 måneder i FIRST (LenDex). Omvendt er LenDex en tidsafgrænset behandling, hvorimod behandlingen med DaraBorMelPred fortsætter til progression. Dette kan medvirke til at øge usikkerheden på forskellen i behandlingsophør.

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel er beregnet ud fra den relative risiko baseret på eventraten for LenDex-armen. Den beregnede forskel er -10,78 [-12,23; -6,84] procentpoint, som vist i Figur 5. Dette afspejler en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet er tættere på den klinisk relevante forskel end på 0 (ingen effekt). Derfor er den foreløbige værdi af DaraBorMelPred en stor merværdi vedr. behandlingsophør.



**Figur 5: Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolute forskel for andel, der ophører behandling grundet uønskede hændelser. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.**

Baseret på den relative effektforskel (RR: 0,18 [0,08; 0,48]), som fremgår af tabel 5, har DaraBorMelPred foreløbigt en stor merværdi vedr. behandlingsophør.

Fagudvalget vurderer, at DaraBorMelPred aggregeret har en stor merværdi vedr. behandlingsophør, fordi data indikerer, at behandlingen er veltolereret og forbundet med et klinisk relevant mindre behandlingsophør.

### Livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi både sygdommen i sig selv samt bivirkninger ved behandlingerne direkte påvirker patientens livskvalitet. Desuden findes endnu ingen kurative behandlingsformer, og en række af lægemidlerne gives kontinuerligt indtil progression. Patienterne lever derfor med at være i behandling i en stor del af tiden.

Ansøger har ikke indsendt data for livskvalitet for sammenligningen mellem DaraBorMelPred og LenDex. Derfor har fagudvalget foretaget en naiv sammenligning baseret på data fra studierne.

Efter tre år havde patienter i behandling med DaraBorMelPred en gennemsnitlig stigning i livskvalitet på 12,3 [8,8; 15,8] point, målt med spørgeskemaet EORTC QLQ-C30 på en skala fra 0-100 (*global health*). For patienter i behandling med LenDex var den gennemsnitlige stigning målt på samme skala 5 point (standardafvigelse 27,33) ved længste opfølgningstid (ikke nærmere angivet). Med en naiv sammenligning er forskellen 7,3 point. Dette afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. På grund af den store usikkerhed kan værdien ikke kategoriseres vedr. livskvalitet.

### Bivirkninger

I protokollen blev defineret, at fagudvalget ønskede en opgørelse af de hyppigste bivirkninger af enhver grad (forekommer hos > 10 % af patienterne) samt alle bivirkninger af grad 3-4, der er rapporteret i de kliniske studier, hvor DaraBorMelPred er undersøgt som behandling til nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft. Desuden en vurdering af om sammenligningen af hændelsesfrekvenser kan foretages på

forsvarlig vis på baggrund af studiedesign, opfølgningstid, dataindsamling og hvordan bivirkningerne er opgjort og rapporteret.

Ansøger bemærker, at dataindsamling og rapportering af uønskede hændelser er sammenlignelige mellem de to studier ALCYONE og FIRST. Uønskede hændelser blev i begge studier rapporteret i overensstemmelse med de internationalt anerkendte kriterier defineret af *the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

Ansøger har angivet *treatment emergent adverse events (TEAE)*, det vil sige de uønskede hændelser, som forekommer efter opstart af behandlingen hos mindst 10 % af patienterne. Disse fremgår af Bilag 3.

De hyppigste grad 3-4 uønskede hændelser er angivet i tabel 6. For at kunne sammenligne på tværs af komparatorer har ansøger valgt at angive de grad 3-4 uønskede hændelser, der forekommer hos mindst 5 % af patienterne.

Fagudvalget bemærker, at der ikke er forskel på andelen af patienter, der oplever grad 3-4 uønskede hændelser. Der er generelt en højere frekvens af hæmatologiske hændelser også af grad 3-4 ved behandling med DaraBorMelPred – særligt fremhæves trombocytopeni og neutropeni af grad 3-4, og frekvensen af øvre luftvejsinfektioner er også forhøjet. Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilen for DaraBorMelPred er håndterbar, da neutropeni og infektioner ofte kan forebygges ved anvendelse af G-CSF og trombocytopeni ved dosisreduktion. Data indikerer, at det ikke er hændelser af grad 3-4, der driver det højere behandlingsophør ved behandling med LenDex, men at forskellen måske snarere skal findes i summen af mange mindre alvorlige bivirkninger, såsom træthed og gener fra mave-tarm-systemet.

**Tabel 6: Uønskede hændelser grad 3-4, som er rapporteret hos mindst 5 % af patienterne. For DaraBorMelPred er angivet upublicerede data-on-file fra ALCYONE-studiet med en median opfølgningstid på 40,1 mdr. For LenDex er angivet data fra FIRST-studiet med en median opfølgningstid på 37 mdr. Bindestrøg angiver, at forekomsten er under 5 % eller ikke er rapporteret.**

	<b>DaraBorMelPred (n = 346)</b>	<b>LenDex (n = 540)</b>
<b>Reference</b>	Janssen, data-on-file	BenBoubker et al. 2014. table 3 p. 915 (12)
<b>Analysis set: safety</b>	346	540
<b>Total number of subjects with toxicity grade 3 or 4 TEAE</b>	277 (80,1%)	433 (80%)
MedDRA system organ class / preferred term		
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	<b>211 (61,0%)</b>	-
Neutropenia	139 (40,2%)	143 (26%)
Thrombocytopenia	120 (34,7%)	43 (8%)
Anaemia	60 (17,3%)	85 (16%)
Leukopenia	28 (8,1%)	30 (6%)
Lymphopenia	27 (7,8%)	18 (3%)
<b>Infections and infestations</b>	<b>92 (26,6%)</b>	<b>118 (22%)</b>
Pneumonia	45 (13,0%)	45 (8%)
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	<b>30 (8,7%)</b>	-
Dyspnea	-	22 (4%)
<b>Hypertension</b>	<b>19 (5,5%)</b>	-
<b>Cardiac disorder</b>	-	<b>39(7%)</b>
<b>Fatigue</b>	-	<b>46 (9%)</b>
<b>Asthenia</b>	-	<b>33 (6%)</b>
<b>Back pain</b>	-	<b>34 (6%)</b>
<b>Hypokalemia</b>	-	<b>20 (4%)</b>
<b>Hyperglycemia</b>	-	<b>23 (4%)</b>
<b>Rash</b>	-	<b>28 (5%)</b>
<b>Cataracts</b>	-	<b>14 (3%)</b>
<b>Constipation</b>	-	<b>10 (2%)</b>
<b>Peripheral sensory neuropathy</b>	-	<b>2 (&lt;1%)</b>

ALCYONE: Most Common (At Least 5%) Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events by Treatment Cycle (New Onset), MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Analysis Set. ALCYONE; safety analysis set from median follow-up 40.1 months  
 MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.

### 5.1.6 Effektestimater og kategorier – komparator BorLenDex

Det er ikke muligt at foretage sammenlignende analyser mellem DaraBorMelPred og BorLenDex, fordi data stammer fra to studier (ALCYONE og SWOG S0777), hvor populationerne er for forskellige til, at en statistisk sammenlignende analyse bør foretages. Ansøger har derfor foretaget naive sammenligninger for effektmålene OS og PFS. Fagudvalget har foretaget en naiv sammenligning for effektmålet *behandlingsophør*. Resultaterne fremgår af Tabel 7.

**Tabel 7: Resultater for klinisk spørgsmål 3 (naive sammenligninger af DaraBorMelPred sammenlignet med BorLenDex, baseret på data fra studierne ALCYONE og SWOG S0777). For median PFS er angivet data fra to subgrupper fra SWOG S0777-studiet, som fagudvalget vurderer, er mere sammenlignelige med populationen i ALCYONE-studiet; ikke kandidater til HDT/STS og alder ≥ 65 år.**

	<b>DaraBorMelPred</b>	<b>BorLenDex</b>	<b>Naiv sammenligning</b>
<b>Median OS</b>	Medianen er ikke opnået, og data er ikke modne	Medianen er ikke opnået, og data er ikke modne	-
<b>Overlevelseshastighed ved 3 år (%)</b>	78,0 [73,2; 82,0]	Ikke rapporteret	-
<b>Median PFS (mdr.)</b>	36,4 [32,1; 45,9]	41,7 [33,1; 51,1]	5,3
Ikke kandidater til HDT/STS		37,5 [22,6; 50,3]	1,1
Alder ≥ 65 år		34	2,4
<b>Behandlingsophør</b>	24 ud af 346 (6,9 %)	55 ud af 241 (22,8 %)	15,9 procentpoint

### *Samlet overlevelse*

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *overlevelse* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi behandlingsmålet ved knoglemarvskræft er at sikre længst mulig overlevelse under hensyntagen til patientens livskvalitet.

Ansøger beskriver, at data for median OS ikke er modne for DaraBorMelPred, og at der ikke er rapporteret overlevelse ved 36 måneders opfølgning for BorLenDex. Da der således ikke findes modne overlevelsedata, har ansøger beskrevet data for PFS.

Den mediane PFS var for DaraBorMelPred 36,4 [32,1; 45,9] måneder og for BorLenDex 41,7 [33,1; 51,1] måneder. Forskellen er 5,3 måneder, hvilket er større end den mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder som defineret i protokollen. Ansøger understreger, at en sammenligning mellem disse estimater skal tolkes med forbehold, fordi patienterne, der fik BorLenDex, i gennemsnit var yngre og med bedre funktionsniveau end patienterne, der fik DaraBorMelPred. Ansøger præsenterer eksplorative subgruppeanalyser for at belyse effekten af BorLenDex hos den del af patientpopulationen, der ligner den danske population bedst. For subgruppen af patienter, som ikke var kandidater til HDT/STS, var den mediane PFS 37,5 måneder [22,6; 50,3]. For subgruppen af patienter, som var mindst 65 år, var den mediane PFS 34 måneder (intet estimat for usikkerhed angivet). Ansøger understreger også her, at studiepopulationerne ikke er fuldt sammenlignelige. Fagudvalget vurderer dog, at disse subgruppepopulationer er tilstrækkeligt sammenlignelige med populationen i ALCYONE-studiet.

Da der ikke er foretaget en sammenlignende analyse, kan værdien vedr. effektmålet *overlevelse* ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at DaraBorMelPred på baggrund af datamaterialet ser ud til ikke at være et dårligere behandlingsalternativ end BorLenDex.

### *Behandlingsophør*

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *behandlingsophør grundet uønskede hændelser* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det udtrykker, hvor godt behandlingen tolereres af patienterne.

Andelen, der ophørte behandlingen på grund af uønskede hændelser, var for DaraBorMelPred 24 ud af 346 (6,9 %) og for BorLenDex 55 ud af 241 (22,8 %). I en naiv sammenligning er forskellen således 15,9 procentpoint, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint.

Da der ikke er foretaget en sammenlignende analyse, kan værdien vedr. effektmålet *behandlingsophør* ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at DaraBorMelPred ser ud til at være forbundet med et lavere behandlingsophør end BorLenDex. Fagudvalget bemærker, at resultater for effektmålet *behandlingsophør* sandsynligvis er underestimeret i SWOG-studiet, fordi studiepopulationen er yngre og med bedre performance end den danske patientpopulation, og man derfor vil forvent, e at de tolererer behandlingen bedre.

### *Livskvalitet*

Da der ikke er rapporteret data for livskvalitet for BorLenDex (SWOG S0777), er det ikke muligt at sammenligne effekten på livskvalitet i forhold til DaraBorMelPred. Værdien vedr. effektmålet *livskvalitet* kan derfor ikke kategoriseres.

### *Bivirkninger*

I protokollen blev defineret, at fagudvalget ønskede en opgørelse af de hyppigste bivirkninger af enhver grad (forekommer hos > 10 % af patienterne) samt alle bivirkninger af grad 3-4, der er rapporteret i de kliniske



studier, hvor DaraBorMelPred er undersøgt som behandling til nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft. Desuden en vurdering af om sammenligningen af hændelsesfrekvenser kan foretages på forsvarlig vis på baggrund af studiedesign, opfølgningstid, dataindsamling og hvordan bivirkningerne er opgjort og rapporteret.

Ansøger har angivet *treatment emergent adverse events (TEAE)*, det vil sige de uønskede hændelser, som forekommer efter opstart af behandlingen, hos mindst 20 % af patienterne, fordi der ikke er data tilgængelige for uønskede hændelser hos mindst 10 % af de patienter, der bliver behandlet med BorLenDex. Data fremgår af bilag 3.

Ansøger beskriver, at dataindsamling og rapportering af uønskede hændelser er sammenlignelige mellem de to studier, ALCYONE og SWOG S0777. I EMAs EPAR for lenalidomid er rapporteret uønskede hændelser af enhver grad, som forekommer hos mindst 20 % af patienterne under initial behandling med BorLenDex (de første 24 uger). For at få den bedste sammenligning har ansøger angivet data for DaraBorMelPred, hvor uønskede hændelser af enhver grad, som forekommer hos mindst 20 % af patienterne, er rapporterede [REF].

Ansøger bemærker, at forskelle i studiepopulationerne kan føre til bias til fordel for BorLenDex. Desuden har SWOG S0777 længere opfølgningstid end ALCYONE. Dog inkluderer data rapporteret for BorLenDex kun de første 24 ugers behandling, mens data for DaraBorMelPred også inkluderer perioden med daratumumab indtil progression.

Baseret på opgørelsen er den samlede byrde af grad 3-4 hændelser sammenlignelig for de to behandlinger. Der er flere hæmatologiske hændelser ved behandling med DaraBorMelPred, mens behandling med BorLenDex er forbundet med hyppigere forekomst af perifer neuropati og andre bivirkninger, der for patienten opleves som meget generende, herunder embolier, træthed, synkope og lavt blodtryk.

**Tabel 8: Uønskede hændelser grad 3-4, som forekommer hos mindst 5 % af patienterne. For DaraBorMelPred er angivet upublicerede data-on-file fra ALCYONE-studiet med en median opfølgningstid på 40,1 mdr. For BorLenDex (undersøgt i SWOG S0777-studiet) er angivet data fra EPAR'en for lenalidomid [REF] for den initiale behandlingsperiode (24 uger). Bindestreg angiver, at forekomsten er under 5 % eller ikke er rapporteret.**

	<b>DaraBorMelPred (n = 346)</b>	<b>BorLenDex (n = 262)</b>
<b>Reference</b>	Janssen, data-on-file	EPAR. Cutoff 01. December 2016, table 41 p. 55 (6)
<b>Number of patients</b>	346	262
<b>Total number of subjects with toxicity grade 3 or 4 TEAE</b>	277 (80.1%)	200 (76.3%)
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	<b>211 (61.0%)</b>	<b>104 (39.7%)</b>
Neutropenia	139 (40.2%)	26 (9.9%)
Thrombocytopenia	120 (34.7%)	45 (17.2%)
Anaemia	60 (17.3%)	32 (12.2%)
Leukopenia	28 (8.1%)	23 (8.8%)
Lymphopenia	27 (7.8%)	49 (18.7%)
<b>Infections and infestations</b>	<b>92 (26.6%)</b>	<b>36 (13.7%)</b>
Infection	-	1 (0.4%)
Lung infection	-	19 (7.3%)
Pneumonia	45 (13.0%)	-
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	<b>30 (8.7%)</b>	<b>26 (9.9%)</b>
Dyspnea	-	16 (6.1%)
<b>Vascular disorders</b>	-	<b>41 (15.6%)</b>
Hypertension	19 (5.5%)	-
Hypotension	-	20 (7.6%)
Embolism	-	18 (6.9%)
<b>Nervous System Disorders</b>	-	<b>89 (34.0%)</b>
Syncope	-	23 (8.8%)
Peripheral sensory neuropathy	-	54 (20.6%)

<b>General Disorders and Administration Site Conditions</b>	-	<b>49 (18.7%)</b>
Fatigue	-	38 (14.5%)
<b>Investigations</b>	-	<b>29 (11.1%)</b>
Alanine aminotransferase increased	-	13 (5.0%)
<b>Renal and Urinary Disorders</b>	-	<b>8 (3.1%)</b>
Renal failure acute	-	7 (2.7%)
<b>Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders</b>	-	<b>45 (17.2%)</b>
Muscular weakness	-	22 (8.4%)
<b>Metabolism and Nutrition Disorders</b>	-	<b>85 (32.4%)</b>
Hyperglycemia	-	19 (7.3%)
Hyponatremia	-	17 (6.5%)
Hypokalemia	-	30 (11.5%)
Hypocalcemia	-	17 (6.5%)
Dehydration	-	22 (8.4%)

## 6 Andre overvejelser

### Administrationsform

Daratumumab er oprindeligt godkendt af EMA til intravenøs administration, men blev i juni 2020 også godkendt af EMA til subkutan administration. Et studie [21] viser, at responsrater, median PFS samt sikkerhedsprofil er sammenlignelige for de to administrationsformer, men at patienttilfredsheden generelt er højere ved subkutan administration, hvor der også er færre infusionsrelaterede reaktioner. Den gennemsnitlige opfølgningstid i studiet er 7,5 måneder, og overlevelsesdata er ikke modne. Fagudvalget vurderer, at administrationsformerne kan betragtes som ligeværdige, og begge kan anvendes.

### Efterfølgende behandlinger

Af protokollen fremgår et ønske fra fagudvalget om, at ansøger så vidt muligt belyser, hvilke behandlinger patienterne, der indgik i ALCYONE-studiet, modtager efterfølgende, herunder andelen af patienter i henholdsvis interventions- og kontrolarmen, der får daratumumab i senere behandlingslinjer.

Ansøger har svaret på dette med følgende oplysninger:

I ALCYONE-studiet fik 317 patienter 2.-linjebehandling (33 % af 350 patienter i DaraBorMelPred-armen og 57 % af 356 patienter i BorMelPred-armen).

Ud af de 317 patienter fik 22 daratumumab som 2.-linjebehandling:

- 21 (10,4 %) i BorMelPred-armen
  - 12 fik daratumumab/lenalidomid/dexamethason
  - 5 fik daratumumab/bortezomib/dexamethason
  - 2 fik daratumumab/carfilzomib/dexamethason
  - 2 fik daratumumab monoterapi
- 1 (0,9 %) i DaraBorMelPred-armen.
  - 1 fik daratumumab/lenalidomid/dexamethason

Ud af de 317 patienter fik tre patienter, alle fra BorMelPred-armen, en anden CD38-behandling (carfilzomib/dexamethason/isatuximab). Dette var kun rapporteret, hvis mindst 3 patienter fik det.

Fagudvalget bemærker, at det er en forholdsvis lille andel, som får daratumumab efter behandling med BorMelPred, sammenlignet med dansk praksis. Denne forskel kan betyde, at den samlede overlevelse i BorMelPred-armen er underestimeret i forhold til dansk praksis, da daratumumab i efterfølgende linjer er forbundet med forbedret overlevelse.

### **Konsekvenser af introduktion af daratumumab i første linje**

Af protokollen fremgår et ønske fra fagudvalget om informationer, der kan belyse en vurdering af, hvorvidt og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlingerne i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt.

Ansøgers svar er opsummeret i det følgende:

Introduktionen af DaraBorMelPred i første linje forventes at påvirke både valg af førstelinjebehandling og efterfølgende behandlinger. Ansøger forventer, at størstedelen af de patienter, som får DaraBorMelPred i første linje, vil få en lenalidomidholdig behandling i anden linje. Dette kan være elotuzumab + lenalidomid + dexamethason (EloLenDex), baseret på nuværende lægemiddelrekommendation (maj 2020), hvor EloLenDex er førstevalg til patienter, der ikke kan få daratumumab i anden linje. Andenvalget til disse patienter er carfilzomib + lenalidomid + dexamethason (CarLenDex), som ansøger også forventer vil blive anvendt. Ansøger bemærker, at der muligvis vil være en præference for hjemmeadministration, og at nogle patienter forventes at blive tilbudt LenDex på trods af muligheden for mere effektive behandlinger. Fagudvalget er enig i ansøgers betragtninger, men bemærker at ixazomib + lenalidomid + dexamethason (IxaLenDex) også er en behandlingsmulighed til patienter, som har et ønske om tabletbehandling, og at denne behandling formentlig vil blive foretrukket frem for LenDex.

Ansøger forventer også, at nogle patienter ikke vil få en lenalidomidholdig behandling i anden linje, men i stedet blive tilbudt f.eks. pomalidomid + bortezomib + dexamethason (PomBorDex) eller carfilzomib + dexamethason (CarDex). Fagudvalget bemærker, at dette kun vil gælde et lille mindretal, da man i dansk praksis stort set altid vil vælge at behandle med lenalidomid efter behandling med daratumumab.

Ansøger finder det usandsynligt, at behandlingsvarighed og effekt bliver negativt påvirket ved introduktion af DaraBorMelPred som førstelinjebehandling, da virkningsmekanismen af daratumumab adskiller sig fra de øvrige behandlingsalternativer i 2. og 3. linjer.

Ansøger bemærker, at introduktion af DaraBorMelPred i første linje ikke vil udelukke senere anvendelse af proteasominhibitorer (f.eks. bortezomib), da anvendelsen af bortezomib i DaraBorMelPred-behandlingen er tidsbegrænset og ikke fortsætter til progression.

Fagudvalget har ingen bemærkninger til ansøgers svar.

## **7 Fagudvalgets konklusion**

### **Komparator BorMelPred**

Fagudvalget vurderer, at DaraBorMelPred giver en **merværdi af ukendt størrelse** sammenlignet med BorMelPred til nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, som ikke er egnede til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.

Fagudvalget lægger vægt på, at data for overlevelse og PFS indikerer, at der er en stor merværdi, men at de umodne data sammen med den lave andel, der behandles med daratumumab i BorMelPred armen efterfølgende, bidrager med usikkerhed på effektforskellen. Samtidig ser behandling med DaraBorMelPred ikke ud til at være forbundet med væsentligt flere bivirkninger, forringet livskvalitet eller højere behandlingsophør.

### **Komparator LenDex**

Fagudvalget vurderer, at DaraBorMelPred giver en **merværdi af ukendt størrelse** sammenlignet med LenDex til nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, som ikke er egnede til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.

Fagudvalget bemærker, at effekten på overlevelse ser ud til at være ligeværdig med LenDex og lægger samtidig vægt på, at behandling med DaraBorMelPred ser ud til at være forbundet med et lavere behandlingsophør.

### **Komparator BorLenDex**

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af DaraBorMelPred **ikke kan kategoriseres**, jævnfør Medicinrådets metoder, sammenlignet med BorLenDex til nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, som ikke er egnede til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, fordi data er usikre og ikke kan sammenlignes i en formel statistisk analyse.

Samlet set vurderer fagudvalget, at DaraBorMelPred effektmæssigt er et ligeværdigt behandlingsalternativ sammenlignet med BorLenDex, på baggrund af tilgængelige data. Fagudvalget har i vurderingen inddraget ansøgers subgruppeanalyser, hvor data indikerer, at den mediane PFS er sammenlignelig for de to behandlinger. Fagudvalget vurderer, at DaraBorMelPred har en mere acceptabel bivirkningsprofil sammenlignet med BorLenDex.

## 8 Relation til behandlingsvejledning

Medicinrådet er i gang med at udarbejde en behandlingsvejledning, hvor behandlinger til patienter med knoglemarvskræft, der ikke tidligere har været behandlet, vil blive vurderet, herunder DaraBorMelPred.

## 9 Referencer

1. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2017. 2017;[Danish].
2. Kræftens Bekæmpelse. Statistik om myelomatose [internet]. 2019 [citeret 20. februar 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/myelomatose-knoglemarvskraeft/statistik-myelomatose/>
3. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose). København; 2019.
4. Darzalex : EPAR Product information.
5. Komarova NL, Boland CR. Cancer: calculated treatment. *Nature*. 2013;499(7458):291–2.
6. Attal M, Arousseau JEANUCH, Toppa ANNEAS, Otto JEANAS. a Prospective , Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma. 1996;91–7.
7. Child JA, Morgan G, Davies F, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348(19):1875–83.
8. Levy V, Katsahian S, Femand JP, Mary JY, Chevret S. A meta-analysis on data from 575 patients with multiple myeloma randomly assigned to either high-dose therapy or conventional therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(4):250–60.
9. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2016. 2016;
10. RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin). Baggrundsnotat for behandling af patienter med myelomatose. København: RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin); 2016. s. 1–36.
11. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Dansk Myelomatose Database [internet]. [citeret 10. oktober 2017]. Tilgængelig fra: <http://www.myeloma.dk>
12. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2018;378(6):518–28.
13. Mateos M-V, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10218):132–41.
14. Benboubker L, MA D, Dispenzieri A, Catalano J, AR B, Cavo M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014;371(10):906–17.
15. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J V., Belch A, Cavo M, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2018;131(3):301–10.
16. Delforge M, Minuk L, JC E, Arnulf B, Canepa L, Fragasso A, et al. Health-related quality-of-life in patients with newly diagnosed multiple myeloma in the FIRST trial: lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus melphalan, prednisone, thalidomide. *Haematologica*. 2015;100(6):826–33.
17. Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(22):3664–70.
18. Facon T, JY M, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, et al. Melphalan and prednisone plus

thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* (london, england). 2007;370(9594):1209–18.

19. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013;31(4):448–55.
20. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* (London, England). 2017;389(10068):519–27.
21. Mateos MV, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2020;7(5):e370–80.
22. Revlimid - EPAR - Product information. 2019.

## 10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende knoglemarvskræft (myelomatose)

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

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
 Dampfærgevej 27-29, 3. th.  
 2100 København Ø  
 + 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

## 11 Versionslog

<b>Version</b>	<b>Dato</b>	<b>Ændring</b>
1.0	23. september 2020	Godkendt af Medicinrådet.



## 12 Bilag 1: dosering af lægemidler i studierne

Trial	Trial arm	Dosing
<b>ALCYONE</b>	Comparator arm (BorMelPred)	Velcade: 1.3 mg/m <sup>2</sup> , as subcutaneous injection, twice weekly at Weeks 1, 2, 4 and 5 in Cycle 1 followed by once weekly at Weeks 1, 2, 4 and 5 in Cycles 2 to 9 + Melphalan: 9 mg/m <sup>2</sup> , orally, once daily on Days 1 to 4 of each cycle up to Cycle 9 + Prednisone: 60 mg/m <sup>2</sup> , orally, once daily, on Days 1 to 4 of each cycle up to Cycle 9.
	Experimental arm (DaraBorMelPred)	Daratumumab: 16 mg/kg as intravenous infusion, once weekly, for 6 weeks in Cycle 1 and then once every 3 weeks, in Cycle 2 to 9 and thereafter, once every 4 weeks + Velcade: 1.3 mg/m <sup>2</sup> , as subcutaneous injection, twice weekly at Weeks 1, 2, 4 and 5 in Cycle 1 followed by once weekly at Weeks 1, 2, 4 and 5 in Cycles 2 to 9 + Melphalan: 9 mg/m <sup>2</sup> , orally, once daily on Days 1 to 4 of each cycle up to Cycle 9 + Prednisone: 60 mg/m <sup>2</sup> , orally, once daily, on Days 1 to 4 of each cycle up to Cycle 9.
<b>FIRST</b>	Comparator arm (MelPredThal)	Melphalan: 0.25 mg/kg/day on days 1 to 4 in 42-day cycles for 72 weeks- 12 cycles + Prednisone: 2 mg/kg/day on days 1 to 4 in 42-day cycles for 72 weeks-12 cycles + Thalidomide: 200 mg/day in 42-day cycles for 72 weeks-12 cycles.
	Experimental arm (LenDex)	Revlimid: 25 mg/day on days 1 to 21 of each 28-day cycles until disease progression + Dexamethasone: 40 mg/day on days 1, 8, 15, and 22 of each 28-day cycles until disease progression.
	Experimental arm (LenDex18)	Revlimid: 25 mg/day on days 1 to 21 of each 28-day cycles for 72 weeks- 18 cycles + Dexamethasone: 40 mg/day on days 1, 8, 15, and 22 of each 28-day cycles for 72 weeks- 18 cycles
<b>IFM 01/01</b>	Comparator arm (MelPred)	12 cycles every 6 weeks: melphalan 0.2 mg/kg day 1 to 4, prednisone 2 mg/kg/d day 1 to 4 plus placebo 100mg/d continuously for 18 months
	Experimental arm (MelPredThal)	Melphalan, prednisone, thalidomide; 12 cycles every 6 weeks: melphalan 0.2 mg/kg day 1 to 4, prednisone 2 mg/kg/d day 1 to 4 plus thalidomide 100mg/d continuously for 18 months
<b>IFM 99/06</b>	Comparator arm (MelPred)	Melphalan: 0.25 mg/kg, Prednisone: 2 mg/kg
	Experimental arm (MelPredThal)	Melphalan: 0.25 mg/kg, Prednisone: 2 mg/kg, Thalidomide: not exceeding 400 mg (Thalidomide was stopped at day 4 of the last melphalan and prednisone cycle)
<b>VISTA</b>	Comparator arm (MelPred)	Melphalan: 9 mg/m <sup>2</sup> on days 1 to 4, during each of nine 6-week cycles + Prednisone: 60 mg/m <sup>2</sup> on days 1 to 4, during each of nine 6-week cycles.
	Experimental arm (BorMelPred)	Velcade: Twice weekly during cycles 1 to 4 and once weekly during cycles 5 to 9 (all 6-week cycles) + Melphalan: 9 mg/m <sup>2</sup> on days 1 to 4, during each of nine 6-week cycles + Prednisone: 60 mg/m <sup>2</sup> on days 1 to 4, during each of nine 6-week cycles.
<b>SWOG S0777</b>	Comparator arm (LenDex)	Dexamethasone PO QD on days 1, 8, 15, and 22 and lenalidomide PO QD on days 1-21. Treatment repeats every 28 days for 6 courses in the absence of disease progression or unacceptable toxicity.
	Experimental arm (BorLenDex)	Dexamethasone PO QD on days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, and 12; lenalidomide PO QD on days 1-14; and bortezomib IV over 3-5 seconds on days 1, 4, 8, and 11. Treatment repeats every 21 days for 8 courses in the absence of disease progression or unacceptable toxicity.

## 13 Bilag 2: Evidensens kvalitet

### 13.1 Cochrane, Risk of Bias

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

Klinisk studie	Effekt mål	Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Risiko for bias grundet afvigelser fra tilsigtede intervention (effekt af tildeling til intervention)	Manglende data for effekt mål	Risiko for bias ved indsamlingen af data	Risiko for bias ved udvælgelse af resultater der rapporteres	Overordnet risiko for bias
<b>ALCYONE</b> NCT02195479	Overlevelse, PFS	Lav risiko for bias	Lav risiko for bias	Høj risiko for bias	Lav risiko for bias	Lav risiko for bias	Forbehold for risiko for bias
	Behandlings-ophør, livskvalitet		Høj risiko for bias		Høj risiko for bias		
<b>FIRST</b> NCT00689936	Overlevelse, PFS	Lav risiko for bias	Lav risiko for bias	Forbehold for risiko for bias	Lav risiko for bias	Lav risiko for bias	Forbehold for risiko for bias
	Behandlings-ophør, livskvalitet		Høj risiko for bias		Høj risiko for bias		
<b>IFM 01/01</b>	Overlevelse, PFS	Forbehold for risiko for bias	Lav risiko for bias	Lav risiko for bias	Lav risiko for bias	Lav risiko for bias	Forbehold for risiko for bias
	Behandlings-ophør, livskvalitet		Lav risiko for bias		Lav risiko for bias		
<b>IFM 99/06</b> NCT00367185	Overlevelse, PFS	Forbehold for risiko for bias	Lav risiko for bias	Lav risiko for bias	Lav risiko for bias	Lav risiko for bias	Høj risiko for bias
	Behandlings-ophør, livskvalitet		Høj risiko for bias		Høj risiko for bias		
<b>VISTA</b> NCT00111319	Overlevelse, PFS	Forbehold for risiko for bias	Lav risiko for bias	Lav risiko for bias	Lav risiko for bias	Lav risiko for bias	Høj risiko for bias
	Behandlings-ophør, livskvalitet		Høj risiko for bias		Høj risiko for bias		
<b>SWOG S0777</b> NCT00064038	Overlevelse, PFS	Lav risiko for bias	Lav risiko for bias	Forbehold for risiko for bias	Lav risiko for bias	Lav risiko for bias	Forbehold for risiko for bias
	Behandlings-ophør, livskvalitet		Høj risiko for bias		Høj risiko for bias		

## 13.2 GRADE-profiler

**GRADE-profil for sammenligningen mellem DaraBorMelPred og BorMelPred (ALCYONE-studiet)**

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	DaraBorMelPred	BorMelPred	Relativ [95 % CI]	Absolut		
Overlevelse, median (måneder)												
0											⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Overlevelse, rate ved 3 år (%)												
1	Randomiseret undersøgelse	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Data er umodne <sup>b</sup>	350	356	HR: 0,60 [0,46; 0,80]	10,1 [5,4; 14,8] %-point	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Progressionsfri overlevelse, median (måneder)												
1	Randomiseret undersøgelse	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Data er umodne <sup>b</sup>	350	356	HR: 0,42 [0,34; 0,51]	17,1 måned	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (andel som ophører, %)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig <sup>c</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>d</sup>	Ingen	346	354	RR: 0,74 [0,44; 1,21]	-2,3%-point [-6,3; -1,6]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Livskvalitet, EORTC QLQ-30 (ændring fra baseline, point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig <sup>e</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>d</sup>	Ingen	80	31	-	4,4 point [-1,8; 10,7]	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
<p><i>CI: Konfidensinterval; HR: Hazard ratio; RR: Relativ risiko</i></p> <p><i>a. Der er kun data fra ét studie. Derfor nedgraderes ét niveau for inkonsistens.</i></p> <p><i>b. Data er umodne, hvilket øger usikkerheden. Derfor nedgraderes ét niveau.</i></p> <p><i>c. Studiet er ublindt, hvilket kan påvirke rapportering af bivirkninger og andelen, der ophører behandlingen på grund af bivirkninger. Derfor er der nedgraderet ét niveau på grund af risiko for bias.</i></p> <p><i>d. Der er et bredt konfidensinterval, hvilket indikerer stor usikkerhed om estimatet. Derfor nedgraderes ét niveau for unøjagtighed.</i></p> <p><i>e. Studiet er ublindt, hvilket kan påvirke selvrapporeret livskvalitet. Derfor er der nedgraderet et niveau på grund af risiko for bias.</i></p>												

**GRADE-profil for sammenligningen mellem DaraBorMelPred og LenDex (FIRST-studiet)**

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	DaraBor MelPred	LenDex	Relativ [95 % CI]	Absolut		
Overlevelse, median (måneder)												
0											⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Overlevelse, rate ved 3 år (%)												
1	Randomiseret undersøgelse	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Meget alvorlig <sup>c</sup>	Data er umodne <sup>d</sup>	350	541	HR: 0,86 [0,56; 1,32]	12 %-point	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Progressionsfri overlevelse, median (måneder)												
1	Randomiseret undersøgelse	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ikke alvorlig	Data er umodne <sup>d</sup>	350	541	HR: 0,43 [0,27; 0,68]	15,4 måned	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (andel som ophører, %)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig <sup>e</sup>	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ikke alvorlig	Ingen	346	540	RR: 0,18 [0,08; 0,48]	-10,78 %-point [-12,23; -6,84]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Livskvalitet, EORTC QLQ-30 (ændring fra baseline til længste opfølgningstid, point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig <sup>e</sup>	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Meget alvorlig <sup>f</sup>	Ingen	80	261	-	7,3 point	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
<p><i>CI: Konfidensinterval; HR: Hazard ratio; RR: Relativ risiko.</i></p> <p><i>a. Da effekten for hver behandling kun er undersøgt i ét studie, begge med moderate populationsstørrelser, er der risiko for inkonsistens i forhold til andre potentielle studier.</i></p> <p><i>b. Da der er tale om en indirekte sammenligning, nedgraderes ét niveau for indirekthed.</i></p> <p><i>c. Der er et meget bredt konfidensinterval, hvilket indikerer stor usikkerhed om estimatet. Derfor nedgraderes to niveauer for unøjagtighed.</i></p> <p><i>d. Data er umodne, hvilket øger usikkerheden. Derfor nedgraderes ét niveau.</i></p> <p><i>e. Studierne er ublindede, hvilket kan påvirke rapportering af bivirkninger og andelen, der ophører behandlingen på grund af bivirkninger. Derfor er der nedgraderet ét niveau på grund af risiko for bias.</i></p> <p><i>d. Der er et bredt konfidensinterval, hvilket indikerer usikkerhed om estimatet. Derfor nedgraderes ét niveau for unøjagtighed.</i></p> <p><i>e. Studierne er ublindede, hvilket kan påvirke selvrapporteret livskvalitet. Derfor er der nedgraderet et niveau på grund af risiko for bias.</i></p> <p><i>f. Der er foretaget en naiv sammenligning, hvilket indebærer en stor usikkerhed om estimatet. Derfor er der nedgraderet ét niveau for unøjagtighed.</i></p>												

## 14 Bilag 3: Uønskede hændelser rapporteret for behandlingerne

Uønskede hændelser, som forekommer hos mindst 10 % af patienterne (for BorLenDex dog uønskede hændelser, som forekommer hos mindst 20 %). Publicerede data fra ALCYONE-studiet [12] samt upublicerede data-on-file fra ALCYONE-studiet med en median opfølgningstid på 40,1 mdr. Data cut-off var juni 2019. For LenDex (undersøgt i FIRST-studiet) er angivet data fra EPAR'en for lenalidomid [22] med en median opfølgningstid på 37 mdr. For BorLenDex (undersøgt i SWOG S0777-studiet) er angivet data fra EPAR'en for lenalidomid [22] for den initiale behandlingsperiode (24 uger). Bindestreg angiver, at forekomsten er under 10 % (for BorLenDex under 20 %) eller ikke er rapporteret.

	DaraBorMelPred (n = 346)	BorMelPred (n = 354)	LenDex (n = 540)	BorLenDex (n = 262)
<b>Reference</b>	Janssen, data-on-file, Mateos et al 2019; Supplementary appendix. Table S4 p. 13	Janssen, data-on-file	EPAR. table 24 p. 60-61 [22]	EPAR. Cutoff 1. December 2016, table 38 p. 52-53 [22]
<b>Any TEAE</b>	337 (97,4%)	342 (96,6%)	536	
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	<b>256 (74,0%)</b>	<b>269 (76,0%)</b>	325 (60,2%)	<b>208 (79,4%)</b>
Neutropenia	174 (50,3%)	186 (52,5%)	178 (33,0%)	77 (29,4%)
Thrombocytopenia	172 (49,7%)	190 (53,7%)	100 (18,5%)	151 (57,6%)
Anaemia	107 (30,9%)	131 (37,0%)	193 (35,7%)	179 (68,3%)
Leukopenia	47 (13,6%)	53 (15,0%)	60 (11,1%)	109 (41,6%)
Lymphopenia	39 (11,3%)	36 (10,2%)	43 (8,0%)	67 (25,6%)
<b>Infections and infestations</b>	<b>256 (74,0%)</b>	<b>171 (48,3%)</b>	377 (69,8%)	<b>92 (35,1%)</b>
Infection	-	-	-	3 (1,1%)
Upper respiratory tract infection	106 (30,6%)	50 (14,1%)	53 (9,8%)	-
Pneumonia	63 (18,2%)	18 (5,1%)	68 (12,6%)	-
Bronchitis	72 (20,8%)	27 (7,6%)	59 (10,9%)	-
Nasopharyngitis			54 (10,0%)	-
Viral upper respiratory tract infection	49 (14,2%)	23 (6,5%)	-	-
Urinary tract infection	39 (11,3%)	12 (3,4%)	63 (11,7%)	
<b>General disorders and administration site conditions</b>	<b>212 (61,3%)</b>	<b>184 (52,0%)</b>	430 (79,6%)	<b>221 (84,4%)</b>
Pyrexia	89 (25,7%)	74 (20,9%)	102 (18,9%)	37 (14,1%)
Oedema peripheral	68 (19,7%)	39 (11,0%)	169 (31,3%)	122 (46,6%)
Edema	-	-	-	0
Fatigue	60 (17,3%)	51 (14,4%)	177 (32,8%)	193 (73,7%)
Asthenia	48 (13,9%)	43 (12,1%)	123 (22,8%)	-
<b>Gastrointestinal disorders</b>	<b>195 (56,4%)</b>	<b>192 (54,2%)</b>	411 (76,1%)	<b>211 (80,5%)</b>
Diarrhoea	96 (27,7%)	87 (24,6%)	208 (38,5%)	104 (39,7%)
Nausea	75 (21,7%)	76 (21,5%)	128 (23,7%)	98 (37,4%)
Constipation	64 (18,5%)	65 (18,4%)	212 (39,3%)	147 (56,1%)
Vomiting	61 (17,6%)	55 (15,5%)	68 (12,6%)	-
Dyspepsia	-	-	28 (5,2%)	-
Abdominal pain	-	-	41 (7,6%)	-
Dry mouth	-	-	38 (7,0%)	-

<b>Nervous system disorders</b>	<b>178 (51,4%)</b>	<b>181 (51,1%)</b>	333 (61,7%)	<b>219 (83.6%)</b>
Peripheral sensory neuropathy	100 (28,9%)	122 (34,5%)	92 (17,0%)	184 (70.2%)
Peripheral neuropathy	-	-	22 (4,1%)	2 (0.8%)
Tremor	-	-	73 (13,5%)	-
Headache	-	-	52 (9,6%)	-
Dizziness	-	-	70 (13,0%)	76 (29.0%)
Paraesthesia	-	-	74 (13,7%)	3 (1.1%)
Dysgeusia	-	-	-	79 (30.2%)
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	<b>159 (46,0%)</b>	<b>116 (32,8%)</b>	-	<b>185 (70.6%)</b>
Back pain	61 (17,6%)	42 (11,9%)	-	87 (33.2%)
Arthralgia	39 (11,3%)	22 (6,2%)	-	-
Pain in extremity	38 (11,0%)	22 (6,2%)	-	-
Muscular weakness	-	-	-	64 (24.4%)
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	<b>149 (43,1%)</b>	<b>74 (20,9%)</b>	-	<b>150 (57.3%)</b>
Cough	68 (19,7%)	27 (7,6%)	-	77 (29.4%)
Dyspnoea	44 (12,7%)	16 (4,5%)	-	80 (30.5%)
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	<b>131 (37,9%)</b>	<b>125 (35,3%)</b>	-	<b>201 (76.7%)</b>
Decreased appetite	40 (11,6%)	46 (13,0%)	-	-
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	<b>95 (27,5%)</b>	<b>97 (27,4%)</b>	-	<b>113 (43.1%)</b>
Rash	32 (9,2%)	38 (10,7%)	-	49 (18.7%)
<b>Vascular disorders</b>	<b>94 (27,2%)</b>	<b>52 (14,7%)</b>	-	-
Hypertension	45 (13,0%)	11 (3,1%)	-	-
<b>Psychiatric Disorders</b>	-	-	-	113 (43.1%)
Insomnia	-	-	-	86 (32.8%)

TRAE: Treatment emergent adverse events (uønskede hændelser, opstået efter opstart af behandling)