

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

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om vurderingsrapporten

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

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

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

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

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

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

Indholdsfortegnelse

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

1 Medicinrådets konklusion

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

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

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

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

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

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

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

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

2 Begreber og forkortelser

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

3 Introduktion

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

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

De kliniske spørgsmål er:

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

3.1 Knoglemarvskræft

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

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

For nydiagnosticerede patienter vil behandlingen være højdosiskemoterapi med stamcellestøtte (HDT/STS), såfremt patienten vurderes at kunne tolerere dette. Patienter, som modtager denne behandling, har en væsentlig bedre prognose end de, der ikke er egnede. Halvdelen af de patienter, der behandles med HDT/STS, er fortsat i live efter ca. 7 år (den mediane overlevelse), mens patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS, har en medianoverlevelse på ca. 3 år [4]. Denne gruppe omfatter især de ældste patienter (over 70 år). Prognosen er, udover patientens alder, afhængig af komorbiditeter ved diagnostidspunktet, prognostisk stadium (International Staging System) og genetiske ændringer i de maligne plasmaceller. Uafhængigt af hvilken behandling patienten modtager i 1. linje, vil en lille andel af patienterne have refraktær (upåvirkelig) sygdom over for behandlingen, og alle patienterne vil på et tidspunkt få behandlingskrævende relaps (tilbagefald) og dermed behandling i 2. linje. Årligt vil ca. 380 patienter med knoglemarvskræft modtage behandling i 1. linje og 320 i 2. linje [3]. Der findes ikke danske data for antallet af patienter, der vil modtage behandling i 3. linje, men i en stor europæisk real world-opgørelse modtog 95 % af patienterne 1.-linjebehandling, 61 % 2.-linjebehandling og 38 % 3.-linjebehandling [5]. Således er der et frafald på ca. 1/3 af kohorten for hver behandlingslinje. På baggrund af dette vurderer fagudvalget, at ca. 200 i Danmark årligt vil få behandling i 3. linje. Patientgruppen er heterogen, og prognosen afhænger af tidligere behandling. Den mediane overlevelse for patienter, der er refraktære overfor immunmodulerende stoffer og proteasomhæmmere, blev tidligere anslået til ca. 9 måneder [6]. Dette er dog baseret på et studie fra 2012. Den mediane overlevelse for denne

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

3.2 Isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason

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

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

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

I serier a 28 dage til progression eller uacceptabel toksicitet:

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

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

3.3 Nuværende behandling

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

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

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

4 Metode

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

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

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

De kliniske spørgsmål er:

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

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

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

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

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

5 Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1 og 2

5.1.1 Litteratur

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

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

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

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

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

Studiekarakteristika

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

Studiepopulationerne

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

Baselinekarakteristika for de inkluderede studier er vist i tabel 4.

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

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

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

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

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

5.1.2 Databehandling og analyse

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

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

Ansøger angiver følgende:

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

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

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

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

5.1.3 Evidensens kvalitet

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

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

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

Risiko for bias

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

Inkonsistens og unøjagtighed

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

Indirekthed

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

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

Samlet vurdering af evidensens kvalitet

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

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

5.1.4 Effektestimater og vurdering – sammenligning med CarDex

I det følgende beskrives evidensen for IsaPomDex sammenlignet med CarDex.

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

Tabel 5: data fra ICARIA-MM og ENDEAVOR

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

i.n.: ikke nået

Overlevelse

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

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

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

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

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

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

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

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

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

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Bivirkninger gennemgås samlet i afsnit 5.1.7.

Helbredsrelateret livskvalitet

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

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

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

5.1.5 Effektestimater og vurdering– sammenligning med PomBorDex

I det følgende beskrives evidensen for IsaPomDex sammenlignet med PomBorDex.

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

Tabel 6: data fra ICARIA-MM og OPTIMISMM

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

Overlevelse

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

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

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

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

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

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

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

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Bivirkninger gennemgås samlet i afsnit 5.1.7.

Helbredsrelateret livskvalitet

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

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

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

5.1.6 Effektestimater og kategorier – sammenligning med PomDex

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

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

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

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

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

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

Samlet overlevelse

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

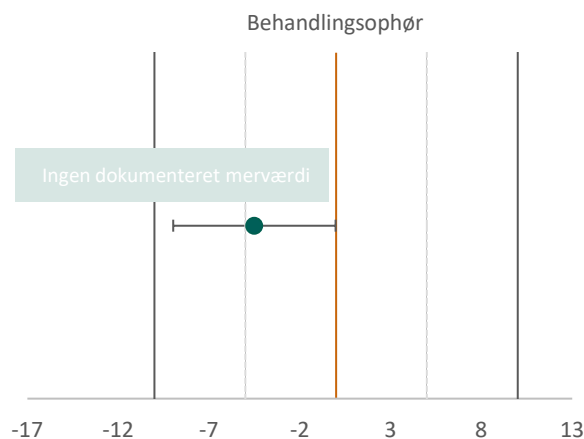
Fordi data for overlevelse vurderes at være umodne, inddrages PFS i vurderingen. Ansøger har angivet den mediane PFS for IsaPomDex til 11,5 måneder [95 % CI 8,9; 13,9] og for PomDex til 6,5 måneder [95 % CI 4,5; 8,3]. Det vurderes dog, at data for median-PFS er ikke modne, især ikke i IsaPomDex-armen,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

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

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

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

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



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

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

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

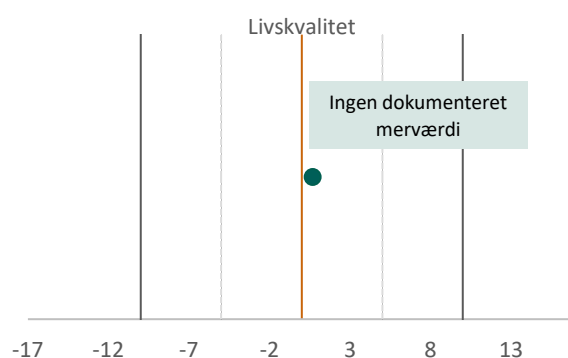
Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Bivirkninger gennemgås samlet i afsnit 5.1.7.

Helbredsrelateret livskvalitet

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

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



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

5.1.7 Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

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

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

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

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

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

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

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

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

i.o: ikke opgivet

6 Andre overvejelser

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

Ansøger har svaret følgende:

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

Fagudvalget er enig i ansøgers betragtninger.

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

Ansøger har svaret følgende:

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

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

6.1.1 Fagudvalgets konklusion

Komparator CarDex

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

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

Komparator PomBorDex

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

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

Komparator PomDex

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

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

Samlet konklusion

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

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

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

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

7 Relation til behandlingsvejledning

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

8 Referencer

1. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2017. 2017;[Danish].
2. Kræftens Bekæmpelse. Statistik om myelomatose [internet]. 2019 [citeret 20. februar 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/myelomatose-knoglemarvskraeft/statistik-myelomatose/>
3. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose). København; 2019.
4. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Dansk Myelomatose Database [internet]. [citeret 10. oktober 2017]. Tilgængelig fra: <http://www.myeloma.dk>
5. Raab MS, Cavo M, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *Br J Haematol.* 2016;175(1):66–76.
6. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia.* 2012;26(1):149–57.
7. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2018;379(19):1811–22.
8. Komarova NL, Boland CR. Cancer: calculated treatment. *Nature.* 2013;499(7458):291–2.
9. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10214):2096–107.
10. Dimopoulos MA, Leleu X, Moreau P, Richardson PG, Liberati AM, Harrison SJ, et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis. *Leukemia.* 2020;
11. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):781–94.
12. Weisel K, Dimopoulos M, Moreau P, Yagci M, Larocca A, Kanate AS, et al. Health-related quality-of-life results from the phase 3 OPTIMISMM study: pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(8):1850–9.
13. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): A randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016;17(1):27–38.
14. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng W-J, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):1327–37.
15. Moreau P, Joshua D, Chng W-J, Palumbo A, Goldschmidt H, Hájek R, et al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia.* 2017;31(1):115–22.
16. Orłowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Ludwig H, Oriol A, Chng WJ, et al. Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety,

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

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

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende knoglemarvskræft (myelomatose)

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

Medicinrådets sekretariat

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

10 Versionslog

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

11 Bilag 1: Evidensens kvalitet

11.1 Cochrane, risiko for bias

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

ICARIA-MM. NCT02990338

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

OPTIMISMM. NCT01734928

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

ENDEAVOR. NCT01568866

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

11.2 GRADE-profil

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

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