

Medicinrådets anbefaling vedr.  
daratumumab i kombination  
med cyclophosphamid,  
bortezomib og dexamethason  
til behandling af nydiagnosti-  
ceret systemisk AL amyloidose

Annb



### Dokumentoplysninger

**Godkendt** 24. januar 2024

**Ikrafttrædelsesdato** 24. januar 2024

**Dokumentnummer** 162854

**Versionsnummer** 1.1

### Sagsoplysninger

**Lægemiddel** Daratumumab (Darzalex) i kombination med cyclophosphamid, bortezomib og dexamethason

**Indikation** Behandling af voksne med nydiagnosticeret systemisk AL amyloidose

**Lægemiddelfirma** Janssen-Cilag A/S

**ATC-kode** L01XC24

### Sagsbehandling – version 1.0

**Anmodning modtaget fra ansøger** 24. marts 2022

**Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)** 11. november 2022

**Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden** 28. november 2022

**Rådets anbefaling** 25. januar 2023

**Sagsbehandlingstid** 75 dage

**Fagudvalg** Fagudvalget vedrørende knoglemarvskræft (myelomatose)



## Anbefaling

Medicinerådet anbefaler ikke daratumumab i tillæg til den nuværende standardbehandling med cyclophosphamid, bortezomib og dexamethason (CyBORd) til nydiagnosticeret systemisk let-kæde amyloidose.

Tillæg af daratumumab til standardbehandlingen kan medføre, at patienternes sygdomsforværring bremses. Der er imidlertid ikke dokumenteret effekt på patienternes overlevelse, ligesom det ikke er dokumenteret, om deres livskvalitet forbedres.

Med daratumumab bliver den samlede behandling væsentlig dyrere. Medicinerådet vurderer derfor samlet set, at omkostningerne til behandlingen er for høje i forhold til den manglende dokumentation for effekten på patienternes levetid og livskvalitet.

Medicinerådet opfordrer lægemiddelfirmaet til at indsende opfølgende data, der dokumenterer en samlet forbedret overlevelse eller vende tilbage med en lavere og mere rimelig pris, der afspejler usikkerheden om effekten.



# Opsummering

## Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet daratumumab i kombination med cyclophosphamid, bortezomib og dexamethason (CyBorD) til behandling af voksne med nydiagnosticeret systemisk let-kæde amyloidose (AL amyloidose).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Janssen-Cilag A/S.

## Systemisk let-kæde amyloidose

Amyloidose er en gruppe af sjældne sygdomme, hvoraf den hyppigste er let-kæde amyloidose (AL amyloidose). Ved amyloidose aflejres protein (amyloid) i væv og organer, hvilket fører til nedsat organfunktion. Ved AL amyloidose består amyloidaflejringerne af lette kæder, der produceres af plasmaceller. Patienterne kan være meget forskelligt påvirket, afhængig af i hvilke organer amyloidaflejringerne sker. De mest almindelige symptomer er træthed, vægttab, åndenød, væskeansamlinger og føleforstyrrelser. Patienter med alvorlig påvirkning af hjertet ved diagnosen (ca. 15-20 % af patienterne) har en forventet medianoverlevelse på ca. 6 måneder, mens patienter uden hjertepåvirkning typisk lever i 5-10 år med sygdommen. Medicinrådet forventer, at der diagnosticeres ca. 70 nye patienter om året i Danmark.

## Daratumumab

Daratumumab er et antistof, som binder til CD-38-receptorer på overfladen af celler. Disse receptorer findes i høj grad på ondartede (maligne) plasmaceller, og daratumumab kan binde til disse og forårsage immunmedieret celledød. Daratumumab gives som en injektion under huden i en periode på maksimalt to år. Daratumumab er et tillæg til den nuværende standardbehandling med CyBorD, som beskrives nedenfor.

## Nuværende behandling i Danmark

Alle nydiagnosticerede patienter behandles som udgangspunkt først med kombinationen CyBorD. Patienten modtager som udgangspunkt op til 6-8 måneders behandling med ugentlig CyBorD, mens patienter, der ikke har tilstrækkelig effekt af behandlingen, typisk ophører tidligere. En mindre del af patienterne kan efterfølgende behandles med højdosis kemoterapi plus stamcellestøtte, men størstedelen af patienterne behandles med daratumumab og/eller lenalidomid ved tilbagefald af sygdommen eller ved manglende effekt.

## Effekt og sikkerhed

Effekt og sikkerhed er undersøgt hos voksne patienter med nydiagnosticeret AL amyloidose i ét randomiseret klinisk fase III-studie, hvori daratumumab i kombination med CyBorD (dara-CyBorD) sammenlignes direkte med CyBorD alene (ANDROMEDA). Studiet inkluderede 392 patienter randomiseret 1:1 mellem intervention og komparator, og den mediane opfølgningstid er på nuværende tidspunkt 11,4 måneder.



Studiet dokumenterede ikke nogen forskelle mellem behandlingerne i patienternes samlede overlevelse. Det er dog for tidligt at vurdere effekten på samlet overlevelse, da antallet af dødsfald i de to grupper på nuværende tidspunkt er hhv. 27/195 patienter (dara-CyBorD) og 29/193 patienter (CyBorD). Tiden indtil sygdomsforværring eller død (MOD-PFS) var forlænget ved behandling med dara-CyBorD (hazard ratio = 0,58 [95 % CI: 0,36; 0,93]). Studiet dokumenterede, at flere patienter opnår komplet hæmatologisk respons ved behandling med dara-CyBorD end ved behandling med CyBorD alene (absolut forskel på 35,2 %-point og odds ratio på 5,13 [95 % CI: 3,2;8,2]). Dette kan have betydning for patienterne, da flere registerstudier viser en sammenhæng mellem hæmatologisk respons og forlænget overlevelse. Endelig viste studiet, at flere patienter opnår et organrespons med bedring af de påvirkede organers funktion (odds ratioer på hhv. 2,44 for kardielt og 3,34 for renalt respons). Studiet dokumenterede ikke relevante forskelle i patienternes selvrapporterede helbredsrelaterede livskvalitet.

Andelen, der oplevede minimum én uønsket hændelse af grad 3-4, var 58 % for begge grupper, mens frekvensen for alvorlige uønskede hændelser var hhv. 43 % og 36 % for patienter behandlet med dara-CyBorD og CyBorD alene. De hyppigste alvorlige uønskede hændelser var lungebetændelse (hhv. 7,3 % og 4,8 %) og hjertesvigt (hhv. 6,7 % og 5,3 %). Uønskede hændelser medførte dødsfald for hhv. 11,9 % og 7,4 % af patienterne, og ca. 4 % af patienterne (både dara-CyborD og CyBorD alene) måtte ophøre behandling pga. uønskede hændelser. Daratumumab har været anvendt siden 2016 til behandling af myelomatose. Der er ikke rapporteret nye typer af uønskede hændelser eller andre sikkerhedsbetyrninger i ANDROMEDA ift. den kendte sikkerhedsprofil.

### **Omkostningseffektivitet**

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility analyse baseret på en Markov-model til at estimere omkostningseffektiviteten af dara-CyBorD sammenlignet med CyBorD alene.

Overlevelsedata i ANDROMEDA dokumenterer ikke forskelle mellem dara-CyBorD og CyBorD på nuværende tidspunkt. Dette kan skyldes, at der er forekommet få dødsfald i begge arme med den nuværende opfølgingsperiode. Derfor kan overlevelsen i den sundhedsøkonomiske model ikke modelleres pba. overlevelsedata fra ANDROMEDA alene. Ansøger anvender i stedet responsdata fra ANDROMEDA til at modellere overlevelsen og hæmatologisk respons i de første 6 måneder. Herefter opdeles patienterne i tre Markov-modeller afhængig af deres hæmatologiske respons (komplet respons, vældig godt partielt respons eller partielt respons/intet respons) i ANDROMEDA efter 6 måneders behandling. Patienternes overlevelse i de tre individuelle Markov-modeller modelleres på baggrund af ekstrapolerede data fra et registerstudie (Palladini et al.). Ansøger anvender EQ-5D-5L-data fra ANDROMEDA til at estimere nytteværdier forbundet med hvert respons i 1.- og 2. linjebehandling samt en litteraturbaseret nytteværdi til at estimere nytteværdien forbundet med organsvigt.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. Den væsentligste ændring er, at Medicinrådet anvender et andet registerstudie, ALchemy, til at modellere patienternes langtidsoverlevelse, end ansøger har gjort i sin hovedanalyse. Medicinrådet anser registerstudiet, ALchemy, som en mere retvisende kilde end Palladini et al., da



ALchemy inkluderede flere patienter og har længere opfølgning. Desuden har alle patienter i ALchemy modtaget bortezomibbaseret behandling i 1. linje, hvilket er mere repræsentativt for behandlingen i dansk klinisk praksis. Medicinrådet fremhæver, at den overordnede tilgang med at modellere overlevelsen på baggrund af registerdata i stedet for overlevedesdata fra ANDROMEDA medfører store usikkerheder, og at der kunne opnås større sikkerhed om omkostningseffektiviteten, hvis der forelå modne overlevedesdata fra ANDROMEDA.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at meromkostningerne ved ibrugtagning af dara-CyBorD er ca. [REDACTED] DKK pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY). Resultaterne er præsenteret i Tabel 1.

I hovedanalysen antages det, at patienterne låses til en responsgruppe ud fra deres indledende respons efter 6 behandlingscykler i ANDROMEDA. Dette er en væsentlig begrænsning ved modellen, da respons ved efterfølgende behandlingslinjer ikke opfanges i analysen. Alle patienter i CyBorD-armen får daratumumab i 2. linje, mens patienter i dara-CyBorD-armen behandles med lenalidomid og dexamethason i 2. linje. Dette medfører større omkostninger til 2. linjebehandling i CyBorD-armen end i dara-CyBorD-armen. Pga. modellens opbygning er det ikke muligt at inkludere en helbredsmæssig gevinst af 2. linjebehandlingen, og 2. linjebehandlingen er derfor udelukkende en omkostning i modellen. Dette betyder, at omkostningseffektiviteten af dara-CyBorD sandsynligvis er overestimeret. Ekskludering af omkostningerne til 2. linjebehandling medfører, at ICER'en øges til ca. [REDACTED] DKK per vundet QALY.

**Tabel 1. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal**

	Dara-CyBorD	CyBorD	Forskel
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	7,2	5,6	1,7
<b>Totale QALY</b>	<b>5,5</b>	<b>4,1</b>	<b>1,4</b>
<b>Forskel i omkostninger pr. vundet leveår (ICER)</b>		<b>Beregnet med AIP: 462.750</b>	<b>Beregnet med SAIP: [REDACTED]</b>
<b>Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)</b>		<b>Beregnet med AIP: 541.967</b>	<b>Beregnet med SAIP: [REDACTED]</b>

#### **Budgetkonsekvenser**

Medicinrådet anslår, at ca. 70 nye patienter om året vil kandidere til behandling med dara-CyBorD, og at ca. 55 af disse vil opstarte behandlingen det første år efter en anbefaling. Hvis dara-CyBorD anbefales som standardbehandling, estimerer Medicinrådet, at det vil koste regionerne [REDACTED] DKK mere i det femte år efter en anbefaling.



# Indholdsfortegnelse

<b>1. Baggrund .....</b>	<b>11</b>
1.1 Om vurderingen .....	11
1.2 Systemisk let-kæde amyloidose .....	11
1.3 Daratumumab .....	13
1.4 Nuværende behandling .....	14
1.4.1 Sammenhæng mellem hæmatologisk respons på 1. linjebehandlingen og samlet overlevelse for patienter med AL amyloidose .....	15
<b>2. Effekt og sikkerhed .....</b>	<b>18</b>
2.1 Litteratursøgning.....	18
2.2 Kliniske studier .....	19
2.2.1 ANDROMEDA .....	21
2.2.2 Palladini et al. 2012.....	23
2.2.3 ALchemy.....	24
2.2.4 EMN23 .....	24
2.3 Population, intervention, komparator og effektmål.....	24
2.3.1 Population.....	26
2.3.2 Intervention .....	35
2.3.3 Komparator .....	36
2.3.4 Effektmål .....	36
2.4 Sammenligning af effekt .....	37
2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt.....	37
2.4.2 Oversigt over effektestimater .....	38
2.4.3 Samlet overlevelse .....	39
2.4.4 MOD-PFS .....	40
2.4.5 Andel, der opnår komplet hæmatologisk respons, andel, der opnår vældig godt partielt respons eller bedre og tid-til-vældig godt partielt respons .....	41
2.4.6 Helbredsrelateret livskvalitet bestemt ved EORTC QLQ-C30.....	44
2.4.7 Organrespons – kardielt- og nyrerespons.....	45
2.5 Sammenligning af sikkerhed .....	47
2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....	48
<b>3. Sundhedsøkonomisk analyse .....</b>	<b>49</b>
3.1 Analyseperspektiv .....	49
3.2 Model.....	50
3.2.1 Modellens opbygning.....	50
3.2.2 Beslutningstræ .....	52
3.2.3 Markov-modeller .....	53
3.2.3.1 Bevægelse fra <i>ingen behandling/dara-mono</i> til <i>2. linjebehandling</i> .....	54
3.2.3.2 Transitioner fra <i>ingen behandling/dara-mono</i> eller <i>2. linjebehandling</i> til <i>organsvigt</i> .....	55
3.2.3.3 Samlet overlevelse.....	56



3.2.4	Tid i hvert helbredsstadie og anvendte transitionssandsynligheder i den sundhedsøkonomiske analyse .....	60
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	62
3.3.1	Helbredsrelateret livskvalitet og estimering af nytteværdier.....	62
3.3.2	Fald i nytteværdier relateret til bivirkninger.....	64
3.4	Omkostninger .....	64
3.4.1	Lægemiddelomkostninger .....	65
3.4.2	Hospitalsomkostninger .....	66
3.4.2.1	Administrationsomkostninger .....	66
3.4.2.2	Monitoreringsomkostninger og omkostninger til indlæggelser .....	66
3.4.3	Bivirkningsomkostninger .....	67
3.4.4	Efterfølgende behandlinger .....	68
3.4.5	Patientomkostninger .....	69
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse .....	69
3.6	Resultater.....	70
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	70
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser .....	71
<b>4.</b>	<b>Budgetkonsekvenser .....</b>	<b>75</b>
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel.....	75
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	75
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>76</b>
<b>6.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>78</b>
<b>7.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>82</b>
7.1	Ansøgers tilgang til estimering af restlevetid for responsgrupperne CR, VGPR og PR/NR .....	82
<b>8.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg.....</b>	<b>84</b>
<b>9.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>85</b>





### Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

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

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk).

Se fagudvalgets sammensætning på side 84.



# Begreber og forkortelser

<b>AIP:</b>	Apotekernes indkøbspris
<b>CyBorD:</b>	Cyclophosphamid, bortezomib og dexamethason
<b>CR:</b>	Komplet respons ( <i>complete response</i> )
<b>Dara-CyBorD:</b>	Daratumumab i kombination med cyclophosphamid, bortezomib og dexamethason
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>HDT:</b>	Høj-dosis kemoterapi med stamcellestøtte
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>ICER:</b>	<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention to treat</i>
<b>NR:</b>	Intet respons ( <i>no response</i> )
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PR:</b>	Partielt respons ( <i>partial response</i> )
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>
<b>PSA:</b>	Probabilistisk følsomhedsanalyse
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SAIP:</b>	Sygehusapotekernes indkøbspris
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>
<b>VGPR:</b>	Vældig godt partielt response ( <i>very good partial response</i> )



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet daratumumab i kombination med cyclophosphamid, bortezomib og dexamethason til behandling af voksne med nydiagnosticeret systemisk letkæde amyloidose (AL amyloidose).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Janssen-Cilag A/S.

Janssen-Cilag A/S fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 21. juni 2021.

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

## 1.2 Systemisk let-kæde amyloidose

Amyloidose er en gruppe af sjældne sygdomme, der skyldes ekstracellulære aflejringer af protein (amyloid) i væv og organer, som fører til nedsat organfunktion. Den hyppigste subtype er let-kæde amyloidose (AL amyloidose), der er en B-celle sygdom, hvor maligne plasmaceller producerer lette kæder, der organiserer sig til amyloide fibre. Lette kæder er en almindelig del af et immunglobulin, hvor de tunge kæder udgør grundformen (konstante domæne), og de lette kæder udgør bindingsstedet for antigenerne (variabelt domæne). Ved overproduktion af lette kæder vil koncentrationen i blodet af frie lette kæder stige, og disse kan i nogle tilfælde organisere sig i amyloide fibre og aflejres i væv. Amyloid har potentiale til at aflejres i alle organer. Den kliniske præsentation er derfor heterogen, og symptomerne er sjældent specifikke for hverken amyloidose eller subtypen af amyloidose. De hyppigste almene symptomer er træthed og vægttab samt symptomer på hjertesvigt (åndenød, ødemer, og hjerterytmeforstyrrelser), nyresvigt (ødemer og hvid/skummende urin), tarminvolvering (blødning, opkast, diarré og malabsorption) og nerveinvolvering (føleforstyrrelser, autonom dysfunktion).

Det er vigtigt at fastslå subtypen med henblik på valg af behandling [1].

Ved AL amyloidose har ca. 2/3 af patienterne involvering af mere end et organ, og de hyppigst involverede er hjerte (76 %), nyrer (53 %), nervesystemet (24 %), lever (18 %), og mave-tarm-kanalen (17 %) [2].



Den samlede medianoverlevelse er opgjort til 4,6 år i en opgørelse af alle patienter diagnosticeret fra 2010 til 2019 og tilknyttet amyloidosecentret på Boston University School of Medicine og Boston Medical Center [3]. Patienternes prognose er dog meget forskellig afhængig af sygdommens udvikling inden diagnosen. Prognosen bestemmes i Danmark ud fra det reviderede Mayo stadium 2012 ud fra tre parametre: Forskellen mellem koncentrationen af involveret og ikke-involveret frie lette kæder (dFLC), niveauet af troponin T og niveauet af N-terminal pro-B-type natriuretisk peptid (NT-ProBNP) [4] (Tabel 2).

**Tabel 2. Risikostratificering af patienter med AL amyloidose ud fra de reviderede Mayo-kriterier for amyloidose og prognose for patienter i de forskellige stadier [4].**

Risikofaktorer		dFLC $\geq$ 180 mg/l Troponin T $\geq$ 125 ng/l (eller Troponin I $\geq$ 71 ng/l) NT-ProBNP $\geq$ 1800 ng/l ( $\geq$ 210 pmol/l)	
Antal risikofaktorer	Stadium	Median overlevelse (måneder)[4]	5-års overlevelse[5]
0	I	94,1	59 %
1	II	40,3	42 %
2	III	14,0	20 %
3	IV	5,8	14 %

dFLC: Forskel mellem koncentrationen af involveret og ikke-involveret frie lette kæder. NT-ProBNP: N-terminal pro-B-type natriuretisk peptid.

Hjerte- og nyresvigt bidrager væsentligt til mortalitet og morbiditet, og hjertesvigt er den hyppigste dødsårsag for patienter med AL amyloidose. Graden af hjerteinvolvering er således en vigtig selvstændig faktor for patienternes prognose, og *Mayo Clinic Cardiac Staging System* [6] anvendes til at estimere betydningen for patienternes prognose (Tabel 3).

**Tabel 3. Mayo Clinic Cardiac Staging System, som kan anvendes til at estimere patientens prognose afhængig af graden af hjerteinvolvering.**

Risikofaktorer		NT-proBNP > 332 ng/l Troponin T > 35 ng/l (eller Troponin I > 10 ng/l)
Antal risikofaktorer	Stadium	Median overlevelse [7]
0	I	Ikke tilgængelige (10 års OS-rate 57 %)
1	II	67 måneder
2 (men NT-proBNP < 8500 ng/l)	IIIa	15 måneder



Risikofaktorer	NT-proBNP > 332 ng/l Troponin T > 35 ng/l (eller Troponin I > 10 ng/l)
2 (NT-proBNP > 8500 ng/l)	IIIb 4 måneder

NT-ProBNP: N-terminal pro-B-type natriuretisk peptid.

Incidensen i en amerikansk undersøgelse er 12 tilfælde per 1 million indbyggere per år [5], og Medicinrådet antager, at incidensen i Danmark er sammenlignelig. Det vides ikke, hvad prævalensen i Danmark er. Diagnosen er vanskelig, da symptomerne kan være diffuse og forskelligartede. Derfor sker diagnosen ofte i et sent stadie, hvilket betyder, at en del patienter har en dårlig prognose på diagnosetidspunktet. Der er ikke danske opgørelser for patienternes Mayo-stadie ved diagnose, men en opgørelse fra Mayo Clinic af 592 patienter diagnosticeret mellem 2008 og 2015 viste en fordeling i stadierne I-IV på hhv. 21 %, 21 %, 25 % og 33 % [2]. Samme opgørelse viste, at ca. 76 % af patienterne havde hjerteinvolvering ved diagnosetidspunktet, og ca. 20 % havde NT-proBNP > 8500, svarende til *Mayo clinic cardiac* stadie IIIb.

### 1.3 Daratumumab

Daratumumab (Darzarlex) er et rekombinant monoklonalt humant antistof, som binder til CD-38-receptorer på overfladen af celler. Bindingen hæmmer vækst af maligne plasmaceller med CD38-receptorer ved forskellige mekanismer, som bl.a. inducerer apoptose og igangsætter funktioner, der resulterer i immunmedieret celledød [8]. For indikationen AL amyloidose gives daratumumab som en subkutan injektion i cykler a 28 dage. I de første 2 cykler gives daratumumab 1 gang ugentligt, i de følgende cykler (3-6) gives daratumumab hver 14. dag. Producenten anbefaler, at der fra cyklus 7 gives daratumumab som monoterapi hver 4. uge indtil sygdomsprogression (1 gang i hver cyklus af 28 dage) [8].

Daratumumab er et *orphan drug* og har været igennem en *accelerated assessment*. Indikationsudvidelsen til AL amyloidose er betinget af, at ansøger indsender endelige resultater for overlevelse fra ANDROMEDA-studiet i tredje kvartal af 2025 [8]. Daratumumab, som intravenøs infusion eller subkutan injektion, er desuden godkendt af EMA til behandling af knoglemarvskræft (myelomatose) i forskellige kombinationsbehandlinger eller som monoterapi, hvoraf den første fik markedsføringstilladelse i 2016. Medicinrådet anbefaler daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison til patienter med myelomatose, der ikke er kandidater til høj-dosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT), men anbefaler ikke daratumumab i kombination med bortezomib, thalidomid og dexamethason som induktionsbehandling til patienter med myelomatose, der er kandidater til HDT. Derudover anvendes daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason eller i kombination med bortezomib og dexamethason til 2. linjebehandling af myelomatose. Medicinrådet behandler aktuelt en ansøgning vedr. daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason til patienter med nydiagnosticeret myelomatose, der ikke er kandidater til HDT.



## 1.4 Nuværende behandling

Der findes danske kliniske retningslinjer for behandling af AL amyloidose fra januar 2022 [5]. Alle nydiagnosticerede patienter behandles som udgangspunkt først med en kombination bestående af cyclophosphamid, bortezomib og dexamethason (CyBorD).

Behandlingen har ikke EMA-indikation til AL amyloidose, men bortezomib-baserede behandlinger har været bredt anvendt til indikationen i Europa siden 2010. Der findes ikke danske data for overlevelsen efter behandling med CyBorD, men et prospektivt observationelt studie (ALchemy) med data fra 1276 patienter behandlet i England mellem 2010 og 2019 viste en samlet medianoverlevelse på ca. 56 måneder [9]. Medianoverlevelsen afhæng af patienternes hæmatologiske respons på behandlingen, hvor patienter uden respons havde en median overlevelse på 22 måneder, mens medianoverlevelsen ikke var nået for patienter, som opnåede enten vældig godt partielt respons (VGPR) (34 % af patienterne) eller komplet respons (31 % af patienterne) (se Tabel 5 for kriterier for hæmatologisk respons). CyBorD gives i Danmark i cykler som udspecificeret i Tabel 4.

**Tabel 4. Behandling af AL amyloidose med cyclophosphamid, bortezomib og dexamethason ifølge de danske kliniske retningslinjer for AL amyloidose [5]**

Serier a 28 dage				
Behandlingsdag i serie	1	8	15	22
Cyclophosphamid, peroralt, 300 mg/m <sup>2</sup> (maksimalt 500 mg/uge)	x	x	x	x
Bortezomib, subkutan, 1,3 mg/m <sup>2</sup> *	x	x	x	x
Dexamethason, peroralt, 20-40 mg **	x	x	x	x

\* Plus aciclovirprofylakse til 3 måneder efter afsluttet behandling. \*\* Overvej dosis 20 mg ved alder > 70 år, BMI < 18,5, diabetes, hypervolæmi eller tidligere uacceptable bivirkninger ved behandling med glukokortikoider.

Patienten modtager som udgangspunkt op til 6 cykler CyBorD, men dette er afhængigt af det hæmatologiske behandlingsrespons. Hæmatologisk respons bedømmes ud fra internationalt anerkendte retningslinjer (Tabel 5).

**Tabel 5. Internationalt anerkendte kriterier for hæmatologisk respons [9,10], som også anvendes i dansk klinisk praksis**

Internationalt anerkendte kriterier for hæmatologisk respons	
Komplet respons (CR, <i>complete response</i> )	<ul style="list-style-type: none"><li>Negative målinger for M-komponent i serum og urin ved immunfiksering, og</li><li>Normalisering af ratio mellem involveret (iFLC) og ikke involveret (uFLC) frie lette kæder eller iFLC &lt; uFLC</li></ul>



#### Internationalt anerkendte kriterier for hæmatologisk respons

Vældig godt partielt respons (VGPR)	Reduktion i forskellen mellem iFLC og uFLC (dFLC) til et niveau under 40 mg/l
Partielt respons (PR)	dFLC reduceret med > 50 %
Intet respons ( <i>no response</i> , NR)	dFLC reduceret med ≤ 50 %

iFLC: involveret frie lette kæder (*involved free light chains*), uFLC: ikke-involveret frie lette kæder (*uninvolved free light chains*). dFLC: forskellen mellem iFLC og uFLC (iFLC – uFLC).

Behandlingen følger en sekventiel tilgang, hvor patienten som udgangspunkt minimum skal have opnået partielt respons (PR) efter 2 cykler og VGPR efter 4 cykler. Patienter, der opnår dette, fortsætter til og med 6 cykler. Meget skrøbelige patienter med komplet hæmatologisk respons efter 2 cykler kan ophøre med behandlingen efter 4 cykler i alt. Patienter, der ikke opnår de ovenfor beskrevne respons, bør tilbydes en anden behandling, hvor der ikke forventes krydsresistens. Ca. 70 % af patienterne overgår til 2. linjebehandling på et tidspunkt i deres sygdomsforløb.

Ifølge de danske kliniske retningslinjer anvendes daratumumab og/eller lenalidomid til behandling af størstedelen af patienterne (ca. 90 %) med refraktær eller recidiverende sygdom. Data fra et ukontrolleret fase II-studie med 40 patienter med refraktær eller recidiverende AL amyloidose viser en hæmatologisk responsrate (VGPR eller bedre) på 47,5 % og en OS-rate efter 2 år på 74 % ved behandling med daratumumab monoterapi [11].

Patienter med god almen tilstand, der ikke opnår tilstrækkeligt hæmatologisk respons på 1. linjebehandlingen eller som senere mister respons, kan i nogle tilfælde behandles med HDT (ca. 10-20 % af patienterne). De kliniske retningslinjer beskriver ikke dosis eller behandlingsregimet ved senere behandlingslinjer, da de ofte beror på konkrete kliniske skøn.

#### 1.4.1 Sammenhæng mellem hæmatologisk respons på 1. linjebehandlingen og samlet overlevelse for patienter med AL amyloidose

Som beskrevet ovenfor anvendes graden af hæmatologisk respons på 1. linjebehandlingen som rettesnor for, hvornår patienterne skal tilbydes en ny behandlingsmodalitet. Det hæmatologiske respons er baseret på, hvorvidt det lykkes at nedbringe niveauet af den amyloid-dannende (involverede) frie lette kæde i blodet. Det forhøjede niveau af denne er den direkte årsag til organforværring og mortalitet ved sygdommen, og der er derfor sammenhæng mellem hæmatologisk respons og patientens overlevelse på både kort og lang sigt. De internationalt anerkendte responskriterier er udviklet ud fra en registeropgørelse (Palladini et. al yderligere beskrevet i afsnit 2.2.2), hvor overlevelsen fra 816 patienter med nydiagnosticeret AL amyloidose blev opgjort, og forskellige kriterier blev undersøgt ift. deres evne til at forudsige overlevelsen [10]. Stratificering af patienternes overlevelse efter responskriterierne vist i Tabel 5 medførte statistisk signifikante forskelle i overlevelsen



(Tabel 6). Opgørelsen indeholdt 649 patienter fra kohorten på 816, da de resterende patienter ikke havde en opgørelse af hæmatologisk respons efter 6 måneders behandling. Responskriterierne blev i samme studie efterprøvet i en valideringskohorte på 374 patienter, hvilket resulterede i lignende adskilte overlevelseskurver.

**Tabel 6. Observeret overlevelse i Palladini et al. inddelt efter hæmatologisk respons efter 6 måneder uafhængig af den specifikke behandling [10]**

Responsgruppe	Komplet respons	VGPR	PR	NR
Patientantal	97	233	140	179
Dødsrate (dødsfald/100 patientår)	3,6	9,6	23,7	47,2
Hazardratio overfor komplet respons	1	2,67 (95 % CI: 1,26 ; 5,66)	6,24 (95 % CI: 2,96 ; 16,15)	12,34 (95 % CI: 6,03 ; 25,35)

VGPR: vældig godt partielt respons, PR: partielt respons, NR: intet respons (*no response*).

De samme responskriterier er efterfølgende anvendt i andre registerstudier, eksempelvis i ALchemy rapporteret af Ravichandran et al. (1276 patienter behandlet i England i perioden 2010-2019, hvoraf 948 havde en opgørelse af respons efter 6 måneder) [12], Muchtar et al. (592 patienter behandlet ved Mayo Clinic i perioden 2008-2015, hvoraf 375 havde en opgørelse af respons efter 6 måneder) [2] og i EMN23 (1626 patienter behandlet i 10 europæiske lande i perioden 2011-2018 med opgørelse af respons efter 6 måneder) (upublicerede data) med lignende resultater (Tabel 7).

**Tabel 7. Oversigt over overlevelsesestimater fra 4 registerstudier, hvor patienterne er stratificeret ift. deres hæmatologiske responsrate 6 måneder efter påbegyndt 1. linjebehandling.**

Responsgruppe	Overlevelse			
	Palladini et al. [10] n = 649	Muchtar et al. [2] n = 375	ALchemy (Ravichandran et al. [12]) n = 948	EMN23 (upublicerede data) n = 1626
CR	Median ikke nået	Median ikke nået	Median ikke nået	
	4 års overlevelse ca. 90 %	5 års overlevelse ca. 82 %	5 års overlevelse ca. 74 %	





Responsgruppe	Overlevelse			
	Palladini et al. [10] n = 649	Muchtar et al. [2] n = 375	ALchemy (Ravichandran et al. [12]) n = 948	EMN23 (upublicerede data) n = 1626
VGPR	Median ikke nået	Median ikke nået	Median ikke nået	■ ■ ■
	4 års overlevelse ca. 68 %	5 års overlevelse ca. 78 %	5 års overlevelse ca. 61 %	
PR	Ca. 37 måneder	ca. 50 måneder	42 måneder (95 % CI: 28; 56 måneder)	■ ■ ■
	4 års overlevelse ca. 32 %	5 års overlevelse ca. 42 %	5 års overlevelse ca. 45 %	
NR	Ca. 15 måneder	Ca. 22 måneder	22 måneder (95 % CI: 16; 28 måneder)	■ ■ ■
	4 års overlevelse ca. 26 %	5 års overlevelse ca. 18 %	5 års overlevelse ca. 32 %	

Hæmatologisk respons er også prædiktivt for overlevelsen for patienter med svær hjertesygdom. En subgruppeanalyse fra ALchemy-registret fra 2018 indeholdende alle (179) patienter med *Mayo clinic cardiac* stadie IIIb i registret viste adskilte overlevelseskurver for patienter, afhængig af om de havde opnået komplet respons/VGPR (samlet til én gruppe), PR eller NR efter 6 måneders behandling med median overlevelse på hhv. 38 måneder, 7 måneder og 2,6 måneder [13].

■. Medianoverlevelserne var som forventet lavere for denne delpopulation grundet øget risiko for hjerterelaterede dødsfald, men alligevel var der en klinisk relevant forlænget overlevelse ved opnåelse af komplet respons eller VGPR.

Anvendelsen af komplet hæmatologisk responsrate er desuden diskuteret i EMA [14] og FDA [15], som begge vurderer, at der er en klar sammenhæng mellem komplet responsrate og overlevelse på længere sigt.



Data fra to registerstudier, ALchemy og et andet registerstudie [16] indikerer desuden, at hurtig opnåelse af minimum VGPR også har betydning for patienternes efterfølgende overlevelse. Dette afspejles i de danske kliniske retningslinjer, hvor patienterne hurtigt skal overgå til 2. linjebehandling, hvis det hæmatologiske respons på 1. linjebehandlingen er utilstrækkeligt.

## 2. Effekt og sikkerhed

### 2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning og har identificeret ét klinisk studie (ANDROMEDA), hvori der er udført en direkte sammenligning mellem daratumumab i kombination med cyclophosphamid, bortezomib og dexamethason (CyBorD) og CyBorD alene. Studiet og anvendte publikationer herfra er beskrevet i Tabel 8.

Ansøger har desuden identificeret to studier (AMYDARA og AMY2001), der undersøger effekten af daratumumab til behandling af AL amyloidose, men begge studier undersøger effekten i patienter med relaps og er derfor ikke relevante i denne vurdering. Endelig har ansøger fundet et igangværende ukontrolleret studie, der undersøger effekten og sikkerheden af daratumumab som monoterapi til patienter med alvorlig hjertesygdom (*Mayo Clinic Cardiac studie IIIb*) (NCT04131309).



## 2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studie:

**Tabel 8. Oversigt over klinisk studie og relevante publikationer herfra til sammenligning af daratumumab i kombination med cyclophosphamid, bortezomib og dexamethason med cyclophosphamid, bortezomib og dexamethason alene**

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
ANDROMEDA [NCT03201965]	Voksne med histopatologisk bekræftet nydiagnosticeret AL amyloidose, hvor 1 eller flere organer er påvirkede. Patienterne skulle have målbar hæmatologisk sygdom. Eksklusionskriterier var bl.a. ECOG-performance status $\geq 3$ , glomerulær filtrationsrate $< 20$ ml/min eller alvorlig hjertesygdom (NYHA klasse III-IV, N-terminal pro-B-type natriuretisk peptid $> 8500$ ng/l eller systolisk blodtryk $< 90$ mm Hg)	Daratumumab i kombination med cyclophosphamid, bortezomib og dexamethason	Cyclophosphamid, bortezomib og dexamethason	<p>Primært endepunkt:</p> <p>Komplet hæmatologisk respons, defineret som koncentrationen af involveret frie lette kæder <math>&lt;</math> øverste grænse for normalområdet samt negative målinger for M-komponent i serum og urin ved immunfiksering.</p> <p>Sekundære endepunkter:</p> <p>Overlevelse</p> <p>Overlevelse uden hæmatologisk progression eller organforværring (<i>major organ deterioration-progression free survival</i>, MOD-PFS)</p> <p>Overlevelse uden hæmatologisk progression, organforværring eller påbegyndelse af 2. behandlingslinje (<i>major organ deterioration-event free survival</i>, MOD-EFS)</p> <p>Organrespons</p>	<p>Den sundhedsøkonomiske analyse består af et indledende beslutningstræ, hvor patienterne inddeles efter, om de efter 6 måneders behandling i studiet opnåede:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>komplet respons (<i>complete response</i>, CR)</li> <li>vældig godt partielt respons (<i>very good partial response</i>, VGPR)</li> <li>partielt/intet respons (PR/NR).</li> </ul> <p>Herefter modelleres patienternes forløb i Markov-modeller, hvor patienterne enten kan progrediere til 2. linjebehandling eller organsvigt (end stage organ failure). Patienternes overlevelse i modellen modelleres vha. overlevelsedata fra et registerstudie, baseret på patienternes respons [10], og derved bliver responsraterne i ANDROMEDA anvendt som surrogat til at modellere den samlede overlevelse.</p> <p>Data for MOD-PFS og tid til næste behandlingslinje fra ANDROMEDA anvendes til at modellere patienternes</p>



Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
				Andel, der opnår vældig godt partielt respons ( <i>very good partial response</i> , VGPR).  Tid til respons og responsvarighed  Tid til næste behandling  Livskvalitet og træthed målt ved EORTC-QLQ C30 og SF36v2 MCS	transition mellem stadier i Markov-modellerne efter den initiale inddeling afhængig af respons.

De studiedata, der anvendes i ansøgningen, er primært fra data cut-off i februar 2020 (median opfølgningstid = 11,4 måneder). Disse data er publiceret i en fuldtekstartikel, (Kastritis 2021 et al. [17]) eller i EMAs EPAR [14]. Desuden supplerer ansøger med upublicerede data fra data cut-off i maj 2021 (median opfølgningstid = 25,8 måneder).

Europakommissionen har udstedt en betinget markedsføringstilladelse, hvor ansøger skal indsende de endelige overlevelsedata fra ANDROMEDA i 3. kvartal af 2025 [14].

Ansøger anvender desuden et registerstudie af Palladini et al. 2012 [10] i sin hovedanalyse i ansøgningen. Dette studie anvendes ikke til at estimere den kliniske effekt af daratumumab, men overlevelsedata fra registerstudiet anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse i kombination med raterne for hæmatologisk respons i ANDROMEDA til at estimere overlevelsen for patienterne baseret på deres respons i 1. linje (se afsnit 3.2.3.3). Ansøger har også indsendt to alternative registerstudier (hhv. ALchemy og EMN23, som er omtalt i afsnit 1.4.1). Ansøger har lagt overlevelseskurverne fra disse studier ind i den sundhedsøkonomiske model, så overlevelsen i modellen kan estimeres ud fra disse i stedet for Palladini et al. 2012 i følsomhedsanalyser. De tre registerstudier har stor betydning for den sundhedsøkonomiske analyse, og disse gennemgås derfor også i de følgende afsnit.



### 2.2.1 ANDROMEDA

ANDROMEDA er et igangværende randomiseret, open label klinisk fase III-studie, der undersøger sikkerheden og effekten ved daratumumab som subkutan injektion i kombination med CyBorD overfor CyBorD alene til behandling af voksne med nydiagnosticeret AL amyloidose. Patienterne skulle have histopatologisk bekræftet AL amyloidose med påvirkning af minimum ét større organ og målbar hæmatologisk sygdom (øget serumkoncentration af frie lette kæder eller påvist M-protein). Eksklusionskriterierne var bl.a. ECOG-performance status  $\geq 3$ , avanceret hjertesygdom (NYHA klasse IIIB-IV defineret i studieprotokollen, N-terminal pro-B-type natriuretisk peptid  $> 8500$  ng/l eller systolisk blodtryk  $< 90$  mm Hg), nedsat nyrefunktion ( $< 20$  ml/min per  $1,73$  m<sup>2</sup> overfladeareal), nuværende eller tidligere diagnose med symptomatisk myelomatose, øget niveau af leverenzymmer ( $> 2,5$  gange normalniveauet) eller en planlagt autolog stamcelletransplantation inden for de første seks behandlingscykler.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til intervention eller komparator stratificeret efter graden af hjertepåvirkning (bestemt ved *Mayo Clinic Cardiac Staging System* [6], Tabel 3), nyrefunktion og mulighed for autolog stamcelletransplantation. Patienterne i begge arme modtog behandling med CyBorD i maksimalt 24 uger opdelt i seks behandlingscykler. CyBorD-behandlingen bestod af oral eller intravenøs cyclophosphamid ( $300$  mg/m<sup>2</sup> én gang ugentligt, maksimalt  $500$  mg ugentligt), subkutan bortezomib ( $1,3$  mg/m<sup>2</sup> én gang ugentligt) og oral eller intravenøs dexamethason ( $40$  mg én gang ugentligt, dog i særlige tilfælde nedsat til  $20$  mg ugentligt). Patienterne i interventionsarmen modtog derudover  $1800$  mg daratumumab som subkutan injektion. Daratumumab blev givet ugentligt i uge 1-8, hver anden uge i uge 9-24 og derefter hver fjerde uge indtil uge 96 eller indtil sygdomsprogression. Det var målet, at alle patienter skulle gennemgå minimum seks behandlingscykler. Patienter, der ikke opnåede minimum VGPR (se Tabel 9) overgik herefter til næste ikke-krydsresistente behandlingslinje.

Studiets primære endepunkt var andelen af patienter, der havde opnået komplet hæmatologisk respons ved tidspunktet for data cut-off. Komplet hæmatologisk respons var defineret som koncentrationen af involverede frie lette kæder (iFLC)  $<$  øverste grænse for normalområdet samt negative målinger af lette kæder i serum og urin ved immunfiksering. Dette er en modifikation af de internationalt anerkendte responskriterier (se Tabel 5 eller Tabel 13), hvor ratioen mellem iFLC og ikke-involverede frie lette kæder (uFLC) bliver anvendt i stedet for koncentrationen af iFLC [18]. Denne ændring var prædefineret i studieprotokollen pba. nyere studier, der indikerede, at dette kriterium havde en bedre prædiktiv effekt ift. patienternes overlevelse [19,20].

Studiets endepunkter og definitionerne på disse er indsat i Tabel 9.



**Table 9. Oversigt over kliniske endepunkter i ANDROMEDA**

Endepunkt		Definition
Primært endepunkt		
Andel, der havde opnået komplet hæmatologisk respons ved tidspunktet for data cut-off		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Negative målinger for M-komponent i serum og urin ved immunfiksering, og</li> <li>- Koncentrationen af involverede frie lette kæder &lt; øverste grænse for normalområdet.</li> </ul>
Sekundære endepunkter		
OS ( <i>overall survival</i> )		Samlet overlevelse
MOD-PFS ( <i>major organ deterioration-progression free survival</i> )		<p>Overlevelse uden hæmatologisk progression eller organ forværring.</p> <p>Hæmatologisk progression er defineret som:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fra komplet hæmatologisk respons: Fordobling af ratioen mellem involveret og ikke-involveret frie lette kæder, eller</li> <li>- fra VGPR: 50 % stigning i serum M-protein til &gt; 0,5 g/dL eller 50 % stigning i urin M-protein til &gt; 200 mg/24 timer, eller</li> <li>- stigning i involverede frie lette kæder på 50 % til &gt; 100 mg/l.</li> </ul> <p>Organforværring er enten hjertesvigt, der kræver transplantation, LVAD eller IABP eller nyresvigt, der kræver transplantation eller dialyse.</p>
MOD-EFS ( <i>major organ deterioration-event free survival</i> )		Overlevelse uden hæmatologisk progression, organ forværring eller påbegyndelse af 2. behandlingslinje
Organrespons	Nyre	Reduktion af proteinuri ( $\geq 30\%$ ), eller reduktion til under 0,5 g/24 timer
	Lever	50 % reduktion i forøget niveau af basisk fosfatase
	Hjerte	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reduktion af niveauet af N-terminal pro-B-type natriuretisk peptid (&gt; 30 % og mere end 300 ng/l, hvis baselineniveauet var <math>\geq 650</math> ng/l), eller</li> <li>- reduktion på minimum 2 klasser på NYHA, hvis patienten ved baseline var i klasse III eller IV</li> </ul>



Endepunkt	Definition
Andel, der havde opnået komplet hæmatologisk respons ved 6 måneders opfølgning	Defineret ligesom det primære endepunkt.
Andel, der havde opnået VGPR ( <i>very good partial response</i> ) eller bedre ved tidspunktet for data cut-off	- Ved baseline dFLC $\geq 50$ mg/l: Reduktion i dFLC til et niveau under 40 mg/l - ved baseline dFLC $< 50$ mg/l: Reduktion på $\geq 90$ % i serum M-protein samt mindre end 100 mg M-protein/24 timer i urinen.
Tid til- og varighed af komplet hæmatologisk respons	Definition af respons og progression som tidligere.
Tid til næste ikke-krydsresistente anti-plasmacellebehandlingslinje	Tid fra randomisering indtil påbegyndelse af efterfølgende behandlingslinje. Næste behandlingslinje blev påbegyndt, hvis patienterne ikke opnåede minimum VGPR efter de første 6 behandlingscykler (ca. 6 måneder).
Effekt på livskvalitet og træthed	Gennemsnitlig ændring på <i>global health scale</i> og <i>fatigue</i> ved EORTC QLQ C30 og gennemsnitlig ændring i SF-36v2 MCS score.

dFLC: Forskellen mellem involveret *free light chain* (FLC) og ikke involveret FLC. IABP: *intra-aortic balloon pump*. LVAD: *left ventricular assist device*.

### 2.2.2 Palladini et al. 2012

Palladini et. al 2012 er et retrospektivt studie, hvis formål var at definere og validere kriterier for hæmatologisk respons og organrespons, der var prædiktive for overlevelsen for patienter med AL amyloidose. Studiet indeholdt data fra 816 patienter med AL amyloidose behandlet ved 7 forskellige centre i EU og USA i perioden 2002-2010. Alle inkluderede patienter havde modtaget 1. linjebehandling og havde fået evalueret deres hæmatologiske respons efter 3 og 6 måneder. Derudover var der ingen eksklusionskriterier. Patienternes overlevelse blev opgjort som tid fra responsevaluering til død. Den mediane opfølgningstid for samlet overlevelse fra responsvurdering var 33 måneder, og 307 patienter (38 %) døde i opfølgningsperioden. Patienterne i studiet modtog forskellige 1. linjebehandlinger (Melphalan-dexamethason: 45 %, HDT: 16 %, Thalidomid-baseret: 15 %, Lenalidomid-baseret: 5 %, Bortezomib-baseret: 3 %, Dexamethason alene: 3 %, Melphalan-prednison: 2 %, anden: 11 %). Der er ingen information om eventuelle senere behandlingslinjer.

Kriterierne for hæmatologisk respons, som opstillet i dette studie, er sidenhen blevet de internationalt anerkendte kriterier, som også anvendes i dansk klinisk praksis (se Tabel 5).



### 2.2.3 ALchemy

ALchemy er et prospektivt vedligeholdt registerbaseret studie, som løbende følger resultaterne af behandlingen af patienter i UK med nydiagnosticeret AL amyloidose. ALchemy-registret indeholder data for alle patienter tilknyttet det nationale amyloidosecenter. En analyse baseret på ALchemy er publiceret i 2021, hvor overlevelse og responsdata for nydiagnosticerede patienter behandlet mellem 2010 og 2019 er undersøgt [12]. Publikationen indeholder data fra 1276 patienter. Af disse havde 948 patienter en evaluering af hæmatologisk respons efter 6 måneders behandling. Patienternes hæmatologiske respons blev vurderet efter samme kriterier som defineret i Palladini et al. (Tabel 5). Patienter med dFLC < 20 mg/l ved baseline var ekskluderet, da hæmatologisk respons ikke kan vurderes for disse. Samlet overlevelse blev opgjort som tiden fra diagnose indtil død. Patienter, der var i live, blev censureret fra analysen ved sidste opfølgning. Den mediane opfølgningstid er ikke angivet, men den maksimale opfølgningstid er ca. 10 år. Indenfor opfølgningsperioden døde 309 patienter (33 %). I overlevelsesanalysen er patienterne stratificeret ift. responsstatus efter 6 måneders behandling, uagtet om responset er fremkommet ved 1. linjebehandlingen, eller om patienterne har skiftet behandling indenfor de første 6 måneder og derefter opnået et hurtigt respons. Alle patienter modtog bortezomibbaseret behandling i 1. linje (median 6 behandlingscykler). Der er ingen tilgængelig information om patienternes efterfølgende behandling, udover at 87 patienter i den samlede kohorte (ca. 7 %) på et tidspunkt blev behandlet med HDT.

### 2.2.4 EMN23

EMN23 er et retrospektivt multicenter observationelt studie, der undersøger demografien, kliniske karakteristika, behandlingsalgoritmer, behandlingsresultater og sikkerhed for patienter med AL amyloidose, der påbegyndte deres behandling i perioden 2004-2018. Studiet rapporterer data fra den samlede kohorte (4480 patienter) men også fra patienter behandlet efter 2010 (3065 patienter). EMN23 indeholder data fra patienter behandlet i Østrig, Tjekkiet, Frankrig, Tyskland, Grækenland, Italien, Holland, Portugal, Spanien og UK. De samlede data fra EMN23 er ikke publiceret endnu, men ansøger har indsendt en fortrolig studierapport med dybdegående studiebeskrivelser, baselinekarakteristika og resultater. Dette lever op til [Medicinrådets principper for anvendelse af upublicerede data](#). Studierapporten indeholder data for patienter med responsevaluering efter 6 måneders behandling.

Samlet overlevelse blev opgjort som tiden fra behandlingsstart indtil død. Patienter, der var i live, blev censureret fra analysen ved sidste kendte tidspunkt i live eller ved undersøgelsens slutdato.

## 2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 10 viser en oversigt over population, intervention, komparator og effektmål, som er anvendt i den kliniske vurdering, og hvordan disse stemmer overens med den sundhedsøkonomiske analyse.





**Tabel 10. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse**

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
<b>Population</b>	<p>Patienter med nydiagnosticeret AL amyloidose, hvor 1 eller flere organer er påvirkede. Patienter med alvorlig hjertepåvirkning er ekskluderet.</p>	<p>Populationen svarer til størstedelen af den forventede population i dansk klinisk praksis. Patienter med alvorlig hjertepåvirkning (stadie IIIb) er dog ekskluderet. Disse patienter har markant større risiko for tidlig død og antages at udgøre 15-20 % af populationen i dansk klinisk praksis.</p>	<p>Samme population som i ANDROMEDA. Populationen anvendes til at repræsentere den fulde danske patientpopulation.</p>
<b>Intervention</b>	<p>Daratumumab i kombination med CyBorD (dara-CyBorD)</p>	<p>Interventionen svarer til EMA-indikationen, bortset fra, at produktresuméet ikke angiver, at behandlingen med daratumumab skal afsluttes efter maksimum 24 behandlingscykler (svarende til 34 behandlinger med daratumumab). Medicinrådet antager, at man i dansk klinisk praksis vil seponere behandlingen med daratumumab efter 24 behandlingscykler, som i ANDROMEDA.</p>	<p>Daratumumab doseret som i ANDROMEDA med seponering efter maksimalt 24 behandlingscykler.</p> <p>CyBorD doseret som i ANDROMEDA.</p>
<b>Komparator</b>	<p>CyBorD</p>	<p>Komparator svarer til det relevante førstevalg i dansk klinisk praksis.</p>	<p>CyBorD doseret som i ANDROMEDA.</p>
<b>Effekt mål*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Andel, der opnår komplet hæmatologisk respons ved tidspunktet for data cut-off</li> <li>- MOD-PFS og MOD-EFS</li> <li>- OS</li> <li>- Andel, der opnår minimum VGPR</li> <li>- Tid til og varighed af hæmatologisk respons</li> <li>- Organrespons og tid til organrespons</li> </ul>	<p>Det optimale endepunkt er OS, alternativt MOD-PFS. Medicinrådet vurderer, at både OS og MOD-PFS-data er for umodne til at stå alene i vurderingen. Derfor anvendes hæmatologisk responsrate som surrogatmål for overlevelse, hvilket er plausibelt, da flere studier har vist en robust sammenhæng mellem komplet hæmatologisk respons og overlevelse. Tid til hæmatologisk respons</p>	<p>Andelen af patienter, der opnår hhv. komplet hæmatologisk respons, VGPR og PR/intet respons efter 6 måneders opfølgning. Patienternes overlevelse modelleres herefter pba. overlevelsedata fra et registerstudie (Palladini et al. 2012 [10] i ansøgers</p>



Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinerådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
- Tid til næste ikke-krydsresistente anti-plasmacelle-behandlingslinje  - Effekt på livskvalitet og træthed	inkluderes, da hurtig opnåelse af respons ligeledes hænger sammen med en forventet længere overlevelse.  Effekt på livskvalitet og træthed er ligeledes et patientrelevant effektmål.  Organrespons (kardielt og renalt) anvendes som effektmål, da disse har betydning ift. patienternes forventede overlevelse eller morbiditet.  Medicinerådet anvender ikke effektmålene, MOD-EFS, varighed af hæmatologisk respons, tid til organrespons eller tid til næste ikke-krydsresistente anti-plasmacelle-behandlingslinje, da Medicinerådet vurderer, at de enten er mindre relevante eller allerede indeholdt i de inkluderede effektmål.	hovedanalyse og ALchemy [12] i Medicinerådets hovedanalyse), som beskrevet i afsnit 3.2.3.3.  EQ-5D-5L-data indsamlet i ANDROMEDA og litteraturbaserede nytteværdier anvendes til at estimere nytteværdier i modellens stadier.

\*: Se Tabel 9 for definition af kliniske effektmål. CyBord: cyclophosphamid, bortezomib og dexamethason. VGPR: vældig godt partielt respons. PR: Partielt respons.

### 2.3.1 Population

Populationen i både den kliniske og økonomiske analyse er baseret på populationen i ANDROMEDA. Studiet inkluderede voksne med histopatologisk bekræftet nydiagnosticeret AL amyloidose med involvering af minimum et organ. Patienterne skulle have målbar hæmatologisk sygdom, hvilket var defineret som minimum én af følgende:

- serum monoklonal (M)-protein  $\geq 0,5$  g/dl bestemt ved proteinelektroforese ved et centralt laboratorium.
- serum frie lette kæder  $\geq 50$  mg/l med unormal ratio mellem kappa- og lambdakæder, eller dFLC  $\geq 50$  mg/L.

Eksklusionskriterier var bl.a. ECOG performance status  $\geq 3$ , glomerulær filtrationsrate  $< 20$  ml/min eller alvorlig hjertesygdom (NYHA-klasse IIIB-IV, N-terminal pro-B-type natriuretisk peptid  $> 8500$  ng/l eller systolisk blodtryk  $< 90$  mm Hg. Patienterne blev inddelt i risikostadier ifølge *Mayo Clinic Cardiac Staging System* [6], og patienter i stadie IIIB blev ekskluderet.



Tabel 11 viser udvalgte baselinekarakteristika for populationen i ANDROMEDA samt populationen i registerstudierne Palladini et al. 2012 [10], ALchemy [12] og EMN23 (patienter behandlet efter 2010) (upubliceret). Registerstudierne indgår ikke i den kliniske vurdering, men anvendes til at estimere overlevelsen for patienterne fra ANDROMEDA pba. deres hæmatologiske responsrater (se Tabel 10 og afsnit 3.2.3.3), og derfor er sammenligneligheden mellem populationerne af stor betydning.



**Tabel 11. Baselinekarakteristika i ANDROMEDA, Palladini et al. 2012 [10], ALchemy [12] og EMN23 (patienter behandlet efter 2010) (upubliceret)**

	ANDROMEDA		Palladini et al. 2012	ALchemy	EMN23
	Daratumumab + CyBorD n = 193	CyBorD n = 195	n = 816	n = 1194	n = 3065
Alder, median (range)	62 år (34-87 år)	64 år (35-86 år)	63 år (interkvartil range = 55-71 år)	66 år (29-84 år)	■
Køn, mand	55 %	61 %	60 %	60 %	■
Etnicitet					
Kaukasisk	77 %	74 %	Ikke angivet (men kun patienter i USA og Europa indgår)	Ikke angivet (men kun patienter i UK indgår)	Ikke angivet (kun patienter fra Europa)
Andre	23 %	26 %	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet
ECOG-performance score					
0	46 %	37 %	Ikke angivet	0-2: 94 %	■
1	44 %	55 %	Ikke angivet		■
2	10 %	8 %	Ikke angivet		■



	ANDROMEDA		Palladini et al. 2012	ALchemy	EMN23
	Daratumumab + CyBorD n = 193	CyBorD n = 195	n = 816	n = 1194	n = 3065
> 2	0 %	0 %	Ikke angivet	6 %	■
Ukendt PS	0 %	0 %	Ikke angivet	0 %	■
Tid fra diagnose til baseline, median (range)	48 dage (8-1611 dage)	43 dage (5-1102 dage)	Ikke angivet	Ikke angivet	■
Type af målbar sygdom					
Serum M-protein	11 %	4 %	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet
Frie lette kæder	57 %	64 %	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet
Serum M-protein og frie lette kæder	32 %	32 %	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet
Fri let kæde isotype					
λ	81 %	77 %	75 %	78 %	Ikke angivet



	ANDROMEDA		Palladini et al. 2012	ALchemy	EMN23
	Daratumumab + CyBorD n = 193	CyBorD n = 195	n = 816	n = 1194	n = 3065
K	19 %	23 %	25 %	22 %	Ikke angivet
Forskel i involveret og ikke-involveret frie lette kæder (dFLC), median (range)	200 mg/l (2-4749 mg/l)	186 mg/l (1-9983 mg/l)	157 mg/l (interkvartil range = 70-460 mg/l)	209 mg/l (20,1 – 15898 mg/l)	Ikke angivet
Andel med dFLC < 50 mg/l	12 %	7 %	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet
Antal organer involveret, median (range)	2 (1-5)	2 (1-6)	2 (interkvartil range = 1-2)	Ikke angivet	■
Organ involvering					
Hjerte	72 %	71 %	65 %	66 %	■
Nyre	59 %	59 %	68 %	67 %	■



	ANDROMEDA		Palladini et al. 2012	ALchemy	EMN23
	Daratumumab + CyBorD n = 193	CyBorD n = 195	n = 816	n = 1194	n = 3065
Lever	8 %	8 %	16 %	12 %	■
Mave-tarmkanal	15 %	8 %	Ikke angivet	4 %	■
Lunge	2 %	3%	Ikke angivet	Ikke angivet	■
Nervesystem	22 %	17 %	19 %	7 %	■
Blødt væv	26 %	29 %	Ikke angivet	16 %	■
t(11;14) translokation	54 %	51 %	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet
<i>Mayo clinic cardiac stage</i>					
I	24 %	22 %	31 %	15 %	■
II	39 %	42 %	44 %	34 %	■
IIIa	36 %	33 %	25 % *	35 %	■



	ANDROMEDA		Palladini et al. 2012	ALchemy	EMN23
	Daratumumab + CyBorD n = 193	CyBorD n = 195	n = 816	n = 1194	n = 3065
IIIb	1 % **	3 % **		15 %	■
NYHA-klasse					
I	52 %	49 %	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet
II	39 %	46 %	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet
IIIa	9 %	5 %	27 % ***	Ikke angivet	Ikke angivet
N-terminal pro-B-type natriuretisk peptid, median (range)	1389 ng/l (51-10.182 ng/l)	1746 ng/l (51-12.950 ng/l)	1584 ng/l (interkvartil range = 351-4670 ng/l)	1393 ng/l (4-93602 ng/l)	Ikke angivet
Kreatinin clearance					
< 60 ml/min	35 %	32 %	41 %	Ikke angivet	Ikke angivet
≥ 60 ml/min	65 %	68 %	59 %	Ikke angivet	Ikke angivet





	ANDROMEDA		Palladini et al. 2012	ALchemy	EMN23
	Daratumumab + CyBorD n = 193	CyBorD n = 195	n = 816	n = 1194	n = 3065
Nyrestadie					
I	55 %	52 %	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet
II	35 %	38 %	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet
III	10 %	9 %	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet

\* I Palladini et al. skelnes ikke mellem stage III og stage IIIa/IIIb. \*\* I ANDROMEDA blev patienter i Mayo cardiac stage IIIb-IV ekskluderet ved screening, men enkelte patienter oplevede progression til stadie IIIb mellem inklusion og første dosering, og disse er angivet som stadie IIIb. \*\*\* NYHA-klasse er i Palladini et al. opgjort samlet som klasse III-IV.



## Medicinrådets vurdering af population

### *ANDROMEDA ift. den forventede population i dansk klinisk praksis*

Populationen i ANDROMEDA er repræsentativ for størstedelen (ca. 80-85 %) af den forventede population i dansk klinisk praksis. Den observerede organinvolvering og antallet af organer med aflejringer i de enkelte patienter svarer til, hvad der observeres i Danmark [5]. Samtidig er andelen af patienter med t(11;14) translokation ca. 50 % (forventet 40-60 %). Dette er væsentligt, da patienter med denne specifikke forandring har dårligere respons på bortezomib-baseret behandling [21].

Populationen i dansk klinisk praksis indeholder dog også patienter med svær hjertesygdom og svær nyresygdom. I det tidligere omtalte engelske registerstudie (ALchemy) havde ca. 15 % af patienterne *Mayo clinic cardiac* stadie IIIb, mens opgørelsen fra Mayo clinic indeholdt 19 % med stadie IIIb. Medicinrådet vurderer, at forekomsten af patienter med svær hjertesygdom vil være på samme niveau (15-20 %). Disse patienter er ekskluderet i ANDROMEDA, og Medicinrådet vurderer derfor, at flere patienter i dansk klinisk praksis vil opleve tidlig død, end det der er observeret i ANDROMEDA (se afsnit 1.4.1).

### *Mellem studiearmene i ANDROMEDA*

Medicinrådet vurderer, at studiearmene i ANDROMEDA generelt er balancerede. Der er enkelte mindre forskelle mellem armene, hovedsageligt:

- Median NT-proBNP er lidt lavere i interventionsarmen (1389 ng/l over for 1746 ng/l). Medicinrådet vurderer, at den tilsyneladende forskel ligger inden for den naturlige variation i prøverne, og at den er uden betydning.
- Der er relativt færre patienter i ECOG PS 1 i interventionsarmen end i komparatorarmen. Den samlede andel af patienter i ECOG PS 0-1 er dog sammenlignelig mellem armene, og Medicinrådet vurderer, at forskellen ikke har betydning.

### *Mellem ANDROMEDA og Palladini et al.:*

Medicinrådet vurderer, at der er forskelle mellem studiepopulationen i ANDROMEDA og populationen i Palladini et al., der kan påvirke sammenligneligheden. Overordnet set er der flere patienter i Palladini et al. med forventet dårlig prognose end i ANDROMEDA. Der er hovedsageligt:

- Flere patienter med NYHA-klasse III-IV i Palladini et. al end i ANDROMEDA.
- Flere patienter i Palladini et. al med svær nyresygdom end i ANDROMEDA. Bl.a. havde 7 % af patienterne i Palladini et al. GFR < 15 ml/min, mens patienter med GFR < 20 ml/min var ekskluderet i ANDROMEDA.
- Stort set ingen patienter i Palladini et al. modtog bortezomib-baseret behandling i første linje, og ingen information om 2. linjebehandlingen.

Samlet set betyder dette, at Medicinrådet umiddelbart forventer, at overlevelsesserater fra Palladini et al. vil være lavere, ift. hvad der ville forventes med lignende responsrater i ANDROMEDA, men dette er meget usikkert.



#### *Mellem ANDROMEDA og ALchemy:*

Medicinerådet vurderer, at der er forskelle mellem studiepopulationen i ANDROMEDA og populationen i ALchemy, der kan påvirke sammenligneligheden. Overordnet set er der flere patienter i ALchemy med forventet dårlig prognose end i ANDROMEDA. Det er hovedsageligt:

- 15 % af patienterne har *Mayo clinic cardiac* stadiet IIIb i ALchemy. Disse er ekskluderet i ANDROMEDA.
- 6 % af patienterne i ALchemy har ECOG PS > 2. Disse er ekskluderet i ANDROMEDA. Derudover er fordelingen af ECOG 0-2 ukendt i ALchemy.

Der er dog den væsentlige lighed mellem populationerne, at alle patienter modtog bortezomibbaseret behandling i 1. linje.

Samlet set betyder dette, at Medicinerådet umiddelbart forventer, at overlevelsesrater fra ALchemy vil være lavere ift. hvad der ville forventes med lignende responsrater i ANDROMEDA, men dette er meget usikkert.

#### *Mellem ANDROMEDA og EMN23*



### **2.3.2 Intervention**

I ANDROMEDA bestod interventionsarmen af daratumumab i tillæg til den sædvanlige behandling med CyBorD (dara-CyBorD).

CyBorD-behandlingen bestod af oral eller intravenøs cyclophosphamid (300 mg/m<sup>2</sup> én gang ugentligt, maksimalt 500 mg ugentligt), subkutan bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> én gang ugentligt) og oral eller intravenøs dexamethason (40 mg én gang ugentligt, dog i særlige tilfælde nedsat til 20 mg ugentligt). Behandlingen med CyBorD blev stoppet efter 24 uger (6 behandlingscykler).

Daratumumab blev administreret subkutan, 1800 mg per dosis. Daratumumab blev administreret ugentligt i uge 1-8 (behandlingscyklus 1-2), hver anden uge i uge 9-24 (behandlingscyklus 3-6) og derefter hver fjerde uge indtil uge 96 (behandlingscyklus 7-24) eller indtil sygdomsprogression.

Patienter, der ikke opnåede minimum VGPR efter 24 uger (6 behandlingscykler), overgik til 2. linjebehandling, hvis de var i tilstrækkelig almen tilstand til dette.

I den sundhedsøkonomiske analyse doseres daratumumab og CyBorD på samme måde som i ANDROMEDA.

#### **Medicinerådets vurdering af intervention**

CyBorD anvendes som standard i dansk klinisk praksis med samme administration som i ANDROMEDA [5]. I dansk klinisk praksis vurderes effekten af behandlingen dog allerede



efter 8 uger (2 behandlingscykler), hvor patienten som minimum skal opnå partielt respons, og igen efter 16 uger (4 behandlingscykler), hvor patienten som minimum skal have opnået VGPR for at fortsætte behandlingen. Endelig gives der nogle gange op til 8 behandlingscykler med CyBorD. Medicinrådet vurderer, at disse forskelle ikke har betydning for vurderingen af resultaterne.

Daratumumab anvendes ikke på nuværende tidspunkt til behandling af nydiagnosticeret AL amyloidose. Den godkendte dosering og administrationspraksis i EMAs produktresumé er identisk med doseringen i ANDROMEDA, bortset fra at EMAs produktresumé angiver, at behandlingen fortsætter indtil sygdomsprogression [8], hvorimod behandlingen blev seponeret efter maksimalt 24 behandlingscykler i ANDROMEDA. Medicinrådet tager i vurderingen udgangspunkt i, at man i dansk klinisk praksis vil følge doseringen i ANDROMEDA og seponere daratumumab efter maksimalt 24 behandlingscykler.

### 2.3.3 Komparator

Komparator i ANDROMEDA var CyBorD alene, som beskrevet i afsnit 2.3.2. Patienter, der enten ikke opnåede tilstrækkeligt respons på CyBorD, eller som efterfølgende oplevede progression, kunne overgå til daratumumab-behandling. Dette var tilfældet for 48 patienter (ca. 25 %) i studiet.

#### Medicinrådets vurdering af komparator

Medicinrådet har vurderet komparatoren i afsnit 2.3.2. Medicinrådet vurderer, at overkrydsning til behandling med daratumumab kan påvirke overlevelsen i komparatorarmen positivt på sigt, men at det svarer til måden, patienter behandles på i dansk klinisk praksis.

### 2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for alle effektmål beskrevet i Tabel 9 fra det primære data cut-off (februar 2020), hvor den mediane opfølgningstid er 11,4 måneder. Derudover har virksomheden suppleret med data fra et ikke-publiceret data cut-off (maj 2021), hvor den mediane opfølgningstid er 25,8 måneder. Dette er tilgængeligt for effektmålene hæmatologisk respons (komplet respons og VGPR), tid til respons, organrespons (kardielt og nyre) og tid til næste ikke-krydsresistente anti-plasmacellebehandlingslinje.

#### Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at det primære effektmål til at vurdere behandlingens effekt er OS. Prognosen varierer dog betydeligt afhængig af risikofaktorer, hvor eksempelvis hjerteinvolvering medfører øget risiko for død [4,22]. Patienter i lavere *Mayo clinic cardiac* stadier (I-II) forventes at have en median overlevelse på ca. 60-80 måneder baseret på et europæisk multicenter registerstudie [23], og Medicinrådet vurderer derfor, at det vil kræve længere opfølgningstid for at opnå modne overlevelsedata for populationen i ANDROMEDA, hvor ca. 63 % af patienterne er i *Mayo clinic cardiac* stadie I-II.



I fraværet af modne OS-data kan progressionsfri overlevelse anvendes. I ANDROMEDA er dette opgjort som et sammensat endepunkt, MOD-PFS, hvor progression er defineret som enten hæmatologisk progression eller terminalt hjerte- eller nyresvigt (se Tabel 9 for definitioner). Dette er ikke et alment anvendt eller valideret endepunkt [14], men Medicinrådet vurderer, at det er relevant for patienterne, da både hæmatologisk progression og terminalt hjerte/nyresvigt må antages at medføre forøget risiko for død eller øget morbiditet.

Medicinrådet vurderer, at både OS og MOD-PFS-data er for umodne til at stå alene i vurderingen. Derfor anvendes hæmatologiske responsrater som surrogatmål for overlevelse. Medicinrådet vurderer, at dette er plausibelt (se afsnit 1.4.1). Medicinrådet inddrager også tid til hæmatologisk respons i vurderingen, da hurtigt hæmatologisk respons ligeledes er associeret med en forbedret overlevelse [12].

AL amyloidose påvirker mange organer og kan derfor medføre en stor sygdomsbyrde for patienterne. Det er tidligere vist, at patienter med AL amyloidose har en nedsat helbredsrelateret livskvalitet i forhold til den generelle befolkning målt ved det generelle spørgeskema SF36v2 [24]. Derfor vurderer Medicinrådet, at det vil være relevant, hvis en behandling kan øge patienternes selvrapporterede livskvalitet.

Organrespons anvendes som effektmål. Selvom hæmatologisk respons øger sandsynligheden for at opnå organrespons, så er sammenhængen mellem organrespons og hæmatologisk respons ikke entydig, og organrespons i sig selv kan medføre en længere overlevelse for patienter (kardielt respons [25]) eller nedsat morbiditet (eksempelvis undgå nyresvigt og deraf følgende dialysebehov) [26].

Medicinrådet anvender ikke effektmålene, MOD-EFS, varighed af hæmatologisk respons, tid til organrespons eller tid til næste ikke-krydsresistente anti-plasmacelle-behandlingslinje, da Medicinrådet vurderer, at de enten er mindre relevante eller allerede indeholdt i de inkluderede effektmål.

## 2.4 Sammenligning af effekt

### 2.4.1 Analysemethode for sammenligning af effekt

#### Ansøgers valg af analysemethode

Ansøger har udført en direkte sammenligning af dara-CyBorD mod CyBorD alene i ANDROMEDA-studiet. Alle analyserne, bortset fra organrespons, baserer sig på ITT-populationen. Analyserne af organrespons er baseret på de patienter, der havde objektive tegn på organinvolvering ved baseline. For hjerterespons var dette hhv. 118 og 117 patienter i interventions- og komparatorarmene, og for nyterespons var dette hhv. 117 og 113 patienter.

#### Medicinrådets vurdering af analysemethode

Medicinrådet vurderer, at ansøgers analysemethode er passende.



## 2.4.2 Oversigt over effektestimater

De observerede effekter for data-CyBorD eller CyBorD alene fra ANDROMEDA er samlet i Tabel 12. Værdierne fra det primære data cut-off (februar 2020, median opfølgningstid = 11,4 måneder) vises for alle effektmål, og når tilgængeligt vises endvidere data fra det nyere data cut-off (maj 2021, median opfølgningstid = 25,8 måneder).

**Tabel 12. Oversigt over de observerede effekter i ANDROMEDA for de inkluderede effektmål**

Effektmål	Daratumumab i kombination med CyBorD n = 195	CyBorD n = 193	Resultat	
Samlet overlevelse	Median ikke nået	Median ikke nået	Absolut forskel i median OS kan ikke estimeres HR: 0,90 (95 % CI: 0,53; 1,53)	
MOD-PFS	Median ikke nået	Median ikke nået	Absolut forskel i median MOD-PFS kan ikke estimeres HR: 0,58 (95 % CI: 0,36; 0,93)	
Andel, der opnår komplet respons ved data cut-off	DCO februar 2020	53,3 % (95 % CI: 46,1; 60,5)	18,1 % (95 % CI: 13,0; 24,3)	35,2 %-point OR: 5,13 (95 % CI: 3,2; 8,2)
	DCO maj 2021	■	■	■
Andel, der opnår VGPR eller bedre ved data cut-off	DCO februar 2020	78,5 % (95 % CI: ikke angivet)	49,2 % (95 % CI: ikke angivet)	29,3 %-point OR: 3,75 (95 % CI: 2,4; 5,9)
	DCO maj 2021	■	■	■
Tid til hæmatologisk respons (VGPR eller bedre)	DCO februar 2020	Median = 17 dage (range = 5-336 dage)	Median = 25 dage (range = 8-171 dage)	8 dage
	DCO maj 2021	■	■	■

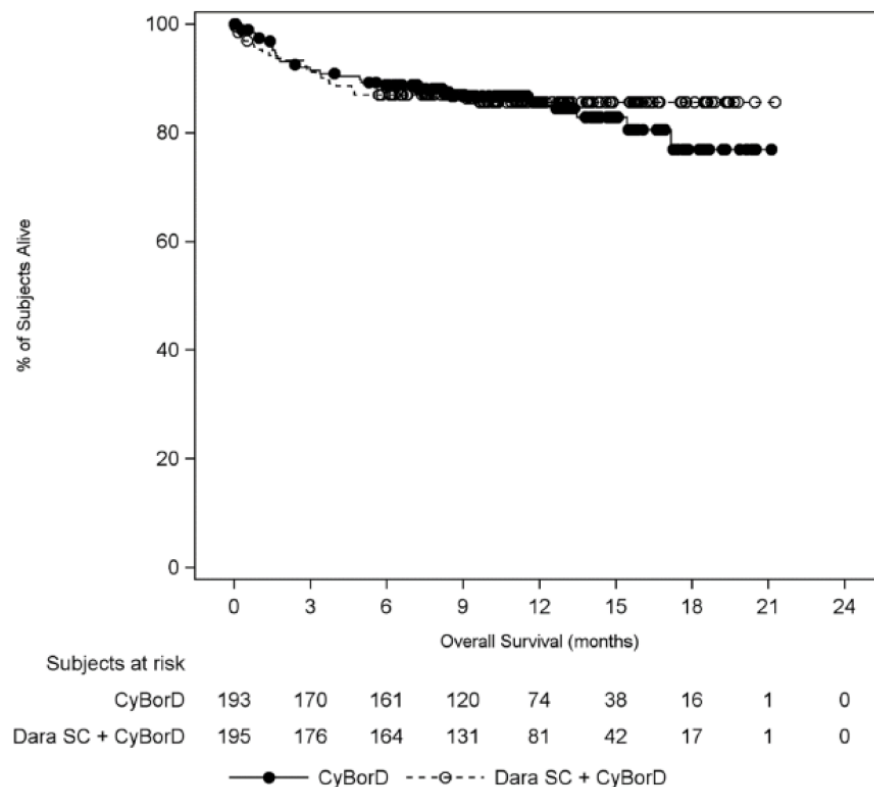


Effekt mål		Daratumumab i kombination med CyBorD n = 195	CyBorD n = 193	Resultat
Livskvalitet, målt som gennemsnitlig forandring fra baseline i EORTC QLQ-C30 <i>Global Health Scale</i> efter 24 ugers behandling		-0,8 point (95 % CI: ikke angivet)	-5,0 point (95 % CI: ikke angivet)	4,2 (95 % CI: -1,7; 10,0)
Andel, der opnår kardielt respons	DCO februar 2020 (6 måneder)	41,5 % (95 % CI: 32,5; 51,0)	22,2 % (95 % CI: 15,1; 30,8)	19,3 %-point OR: 2,44 (95 % CI: 1,4; 4,4)
	DCO maj 2021 (18 måneder)	(95 % CI ikke angivet)	(95 % CI ikke angivet)	Relativ forskel ikke angivet
Andel, der opnår nyre-respons	DCO februar 2020 (6 måneder)	53,0 % (95 % CI: 43,5; 62,3)	23,9 % (95 % CI: 16,4; 32,8)	29,1 %-point OR: 3,34 (1,9; 5,9)
	DCO maj 2021 (18 måneder)	(95 % CI ikke angivet)	(95 % CI ikke angivet)	Relativ forskel ikke angivet

CI: konfidensinterval (*confidence interval*). CyBorD: cyclophosphamid, bortezomib og dexamethason. DCO: data cut-off. HR: hazard ratio. OR: odds ratio.

### 2.4.3 Samlet overlevelse

Ved det primære data cut-off (februar 2020) var hhv. 27/195 (14 %) og 29/193 (15 %) døde i interventions- og komparatorarmen. Medianoverlevelsen var ikke nået i nogen af armene, og HR var 0,90 (95 % CI: 0,53; 1,53). Overlevelseskurverne ses i Figur 1.



**Figur 1. Kaplan-Meier plot for samlet overlevelse fra ANDROMEDA ved data cut-off i februar 2020. Median opfølgningstid er 11,4 måneder. Dara SC = daratumumab administreret subkutant, CyBorD = cyclophosphamid, bortezomib og dexamethason. Figuren stammer fra EMAs EPAR [14].**

Ansøger vurderer, at der er for få events i begge behandlingsarme til at modellere overlevelseskurver i den sundhedsøkonomiske analyse.

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes overlevelsesdata fra de første 6 behandlingscykler i ANDROMEDA, hvorefter ansøger anvender data fra Palladini et al. til at estimere den samlede overlevelse ved behandling med dara-CyBorD og CyBorD alene. Dette beskrives yderligere i afsnit 3.2.3.3.

#### **Medicinerådets vurdering af samlet overlevelse**

Medicinerådet vurderer, at overlevelsesdata på nuværende tidspunkt er så umodne, at der ikke kan drages konklusioner ud fra disse. Den tilsyneladende adskillelse af Kaplan-Meier-kurverne sker på et tidspunkt, hvor der er få patienter tilbage i opfølgning, og Medicinerådet kan på den baggrund ikke vurdere, om der er forskel i overlevelsen mellem de to behandlingsarme ud fra OS-data fra ANDROMEDA-studiet.

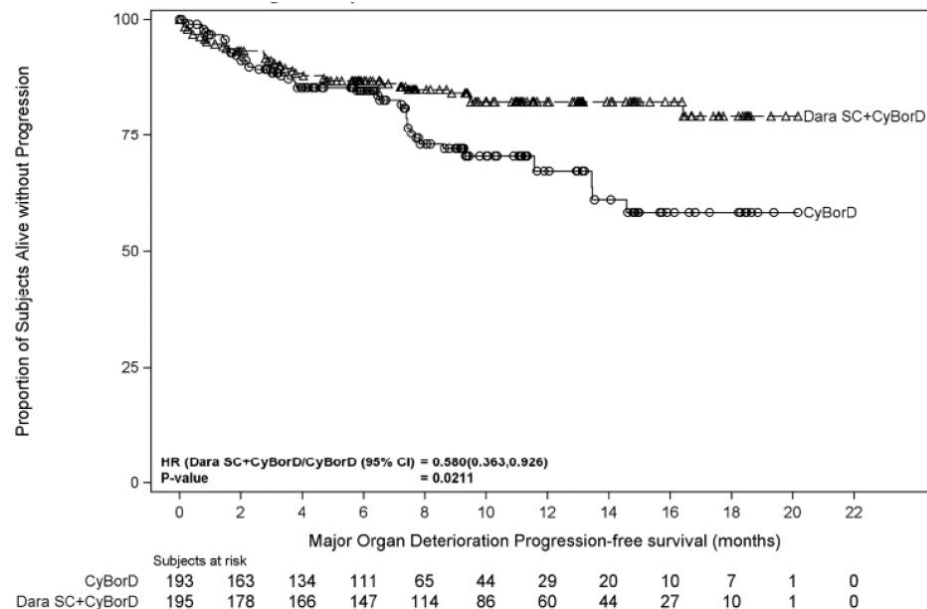
#### **2.4.4 MOD-PFS**

Ved det primære data cut-off (februar 2020) havde hhv. 34/195 (17 %) og 53/193 (27 %) oplevet et event i interventions- og komparatorarmen. Events i interventionsarmen var fordelt mellem 8 med hæmatologisk progression, 1 med hjerte- eller nyresvigt og 25





dødsfald. I komparatorarmen var events fordelt mellem 25 med hæmatologisk progression, 7 med hjerte- eller nyresvigt og 21 dødsfald. Median MOD-PFS var ikke nået i nogen af armene, men der var en statistisk signifikant lavere risiko for event i interventionsarmen (HR = 0,58 (95 % CI: 0,36; 0,93)). MOD-PFS-kurverne ses i Figur 2.



**Figur 2. Kaplan-Meier-plot for overlevelse uden hæmatologisk progression eller organsvigt (MOD-PFS) fra ANDROMEDA ved data cut-off i februar 2020. Median opfølgningstid er 11,4 måneder. Dara SC = daratumumab administreret subkutant, CyBorD = cyclophosphamid, bortezomib og dexamethason. Figuren stammer fra EMAs EPAR [14].**

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes MOD-PFS til at estimere sandsynligheder for, at patienter får organsvigt bestemt ud fra deres hæmatologiske respons. Dette er yderligere beskrevet i afsnit 3.2.3.2.

#### **Medicinerådets vurdering af MOD-PFS**

Analysen af MOD-PFS bygger på meget få events. De fleste events skyldes dødsfald kort efter randomiseringen, hvilket er ligeligt fordelt mellem behandlingsarmene, og sandsynligvis skyldes tidlige dødsfald pga. fremskreden hjertesygdom ved baseline. Antallet af patienter, der oplevede hæmatologisk progression, var dog lavere ved dara-CyBorD end ved CyBorD alene (8 overfor 25), hvilket indikerer, at hæmatologisk progression er hovedårsagen til den observerede forskel i effektmålet mellem behandlingsarmene, og at patienterne har mindre risiko for hæmatologisk progression ved behandling med dara-CyBorD.

#### **2.4.5 Andel, der opnår komplet hæmatologisk respons, andel, der opnår vældig godt partielt respons eller bedre og tid-til-vældig godt partielt respons**

Andelen af patienter, der opnår komplet hæmatologisk respons ved data cut-off var det primære effektmål i ANDROMEDA. Desuden kunne patienterne opnå:

- vældig godt partielt respons (VGPR)



- partielt respons (PR)
- intet respons (*no response*, NR)

Hæmatologisk respons er et anbefalet klinisk endepunkt indenfor AL amyloidose [18] med påvist sammenhæng med forventet overlevelse (se afsnit 1.4.1). Kriterierne for de forskellige responskategorier i ANDROMEDA er vist i Tabel 9. Kriteriet for at opnå komplet hæmatologisk respons i ANDROMEDA afviger fra de internationalt anerkendte kriterier, og kriterierne i ANDROMEDA er ikke valideret i større studier, er ikke internationalt anerkendt og er ikke anvendt i dansk klinisk praksis [5,27], se Tabel 13. I ANDROMEDA rapporteres dog også komplette responsrater baseret på de internationalt anerkendte kriterier, og Medicinrådet har inddraget disse i vurderingen af effektmålet. Kriterierne for at opnå VGPR og PR i ANDROMEDA følger de internationalt anerkendte kriterier.

**Tabel 13. Kriterier for at opnå komplet hæmatologisk respons i ANDROMEDA og de internationalt anerkendte kriterier**

Komplet respons		
Parameter	Internationalt anerkendte kriterier [9,10]	Kriterier i ANDROMEDA
Negativ måling for M-komponent i serum ved immunfiksering	Ja	Ja
Negativ måling for M-komponent i urin ved immunfiksering	Ja	Ja
FLC	Ikke nødvendigt	iFLC < øvre grænse for normalniveauet
FLC-ratio (normal)	Ja eller iFLC < uFLC	Ikke nødvendig

FLC: frie lette kæder, iFLC: involverede frie lette kæder, uFLC: ikke-involverede frie lette kæder.

Responsraterne fra ANDROMEDA er samlet i Tabel 14.

**Tabel 14. Oversigt over responsrater i ANDROMEDA ved længst mulig opfølgningstid**

		Daratumumab + CyBorD n = 195	CyBorD n = 193	Relativ forskel
Komplet hæmatologisk respons defineret i ANDROMEDA	DCO februar 2020	53,3 % (95 % CI: 46,1; 60,5)	18,1 % (95 % CI: 13,0; 24,3)	OR = 5,13 (95 % CI: 3,2; 8,2)
	DCO maj 2021	■	■	■



		Daratumumab + CyBorD n = 195	CyBorD n = 193	Relativ forskel
International anerkendt definition af komplet hæmatologisk respons [9,10] (DCO februar 2020)		54,4 % (95 % CI ikke angivet)	26,9 % (95 % CI ikke angivet)	OR = 3,1 (95 % CI: 2,1; 4,8)
VGPR eller bedre	DCO februar 2020	78,5 % (95 % CI ikke angivet)	49,2 % (95 % CI ikke angivet)	OR = 3,75 (95 % CI: 2,4; 5,9)
	DCO maj 2021	■ (95 % CI ikke angivet)	■ (95 % CI ikke angivet)	■
Tid til hæmatologisk respons (VGPR eller bedre)	DCO februar 2020	17 dage (range = 5-336 dage)	25 dage (range = 8-171 dage)	8 dage
	DCO maj 2021	■ ■	■ ■	■

CI: konfidensinterval (*confidence interval*). CyBorD: cyclophosphamid, bortezomib og dexamethason. DCO: data cut-off. OR: odds-ratio.

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes respons som det primære mål for behandlingernes effekt. Baseret på responsgruppen (CR, VGPR eller PR/NR) antager ansøger forskellige behandlingsforløb og forskellige sandsynligheder for progression, organsvigt og død. Dette beskrives yderligere i afsnit 3.2.

#### **Medicinrådets vurdering af andel, der opnår komplet hæmatologisk respons, andel, der opnår vældig godt partielt respons eller bedre og tid-til-vældig godt partielt respons**

Medicinrådet vurderer, at responsraterne bestemt ved de internationalt anerkendte kriterier giver det mest retvisende billede af effekten af dara-CyBorD, da disse kriterier er valideret i større studier og stemmer overens med kriterierne, der anvendes i dansk klinisk praksis. Medicinrådet vurderer dog, at det er dokumenteret at dara-CyBorD medfører, at en væsentlig større andel af patienterne kan opnå komplet hæmatologisk respons, uanset hvilket responskriterium der anvendes. Medicinrådet vurderer, at dette er et vigtigt effektmål, da opnåelse af komplet hæmatologisk respons og VGPR er prædiktivt for både patienternes forventede overlevelse og yderligere sygdomsudvikling. Andelen af patienter, der opnår VGPR som bedste hæmatologiske respons, er tilsyneladende sammenlignelig mellem behandlingerne, og forskellen mellem behandlingsarmene for effektmålet, VGPR eller bedre, udgøres alene af den andel af patienter, der opnår komplet respons. Medicinrådet vurderer desuden, at patienterne hurtigere opnår mindst VGPR ved behandling med dara-CyBorD end med CyBorD alene. Dette har en værdi i sig selv, da amyloidaflejringerne kan fortsætte, og patientens organfunktioner forværres i perioden fra behandlingsstart til opnåelse af respons. Det er



dog usikkert, om den absolutte forskel på 8 dage ift. median tid-til-VGPR i sig selv repræsenterer en klinisk værdi.

#### 2.4.6 Helbredsrelateret livskvalitet bestemt ved EORTC QLQ-C30

I dette afsnit gennemgås sammenligningen af effekt på livskvalitetsmål. Helbredsrelateret livskvalitetsdata, der benyttes direkte i estimeringen af QALY i den sundhedsøkonomiske analyse, gennemgås i afsnit 3.3.

Ansøger har indsendt data for helbredsrelateret livskvalitet bestemt ved både EORTC QLQ-C30, SF-36 og EQ-5D-5L. I den kliniske vurdering lægger Medicinrådet hovedsageligt vægt på data bestemt ved EORTC QLQ-C30, men fremhæver, at data ved alle metoder viser sammenlignelige resultater.

Patienterne har udfyldt spørgeskemaet på dag 1 i hver behandlingscyklus (1-6) og herefter hver 8. uge for de patienter, der blev behandlet med dara-CyBorD, mens der ikke er tilgængelige livskvalitetsdata for gruppen behandlet med CyBorD alene efter behandlingscyklus 6.

Resultaterne for behandlingscyklus 1-6 samt antallet af besvarelser ved hver cyklus kan ses nedenfor (Tabel 15).

**Tabel 15. Forskel i udviklingen af helbredsrelateret livskvalitet målt ved EORTC QLQ-C30 i behandlingscyklus 1-6 i ANDROMEDA [28]**

	Forskel i udvikling fra baseline (intervention – komparator) beregnet som 'least squares' middelværdi mellem grupperne		Antal besvarelser	
	'Global health scale'	'Fatigue'	Daratumu- mab + CyBorD	CyBorD
Uge 4	0,43 (95 % CI: -3,47; 4,33)	-1,85 (95 % CI: -6,56; 2,86)	179	177
Uge 8	0,57 (95 % CI: -3,40; 4,53)	-0,45 (95 % CI: -5,23; 4,33)	155	158
Uge 12	4,49 (95 % CI: 0,40; 8,57)	-4,04 (95 % CI: -8,96; 0,88)	155	148
Uge 16	4,68 (95 % CI: 0,52; 8,84)	-8,67 (95 % CI: -13,67; - 3,68)	145	137
Uge 20	3,43 (95 % CI: -0,79; 7,66)	-3,62 (95 % CI: -8,69; 1,45)	141	127



Uge 24	4,18 (95 % CI: -1,68; 10,04)	-2,42 (95 % CI: -9,31; 4,46)	140	110
--------	------------------------------------	------------------------------------	-----	-----

Ansøger har desuden indsendt data for udviklingen i livskvalitetsmålene for dara-CyBorD efter behandlingscyklus 6. Overordnet set forbedres målene for både '*global health scale*' og '*fatigue*' i perioden efter behandlingscyklus 6 og stabiliseres omkring en forbedring ift. baseline på ca. 5 point ('*global health scale*') og 10 point ('*fatigue*'). Ansøger har ikke indsendt komparative data for gruppen behandlet med CyBorD alene for denne periode.

#### Medicinerådets vurdering af livskvalitet bestemt ved EORTC QLQ-C30

Medicinerådet kan ikke på det nuværende datagrundlag vurdere, om behandlingerne påvirker patienternes helbredsrelaterede livskvalitet forskelligt målt ved EORTC QLQ-C30. Data fra de første 6 behandlingscykler i ANDROMEDA viser, at patienterne generelt opnår en lille numerisk forbedring i både '*global health scale*' og '*fatigue*' scoren ved behandling med dara-CyBorD ift. CyBorD alene, men forskellene er så små ift. konfidensintervallerne, at Medicinerådet ikke kan drage nogen konklusioner. Der var ingen blinding i ANDROMEDA, ift. hvilke patienter der modtog daratumumab, og det kan have påvirket patienternes bedømmelse af livskvaliteten, at de vidste, om de modtog daratumumab eller ej. Medicinerådet bemærker, at der er et væsentligt fald i antallet af besvarelser ved de senere behandlingscykler, særligt i CyBorD-armen. Det er sandsynligvis ikke et tilfældigt frafald, og der er ingen data om, hvilke patienter der undlod at besvare skemaet. Med så stort et frafald forventer Medicinerådet, at der vil være stor bias. Desuden bemærker Medicinerådet, at '*fatigue*' udgør ét delelement af EORTC QLQ-C30, og at det ikke kan tolkes som et udtryk for helbredsrelateret livskvalitet uden at se det i sammenhæng med de øvrige delelementer.

Medicinerådet kan ikke vurdere, om de tilsyneladende forbedringer i helbredsrelateret livskvalitet ved behandling med daratumumab efter cyklus 6 repræsenterer en forbedring ift. behandling med CyBorD alene. Det er sandsynligt, at patienterne behandlet med CyBorD alene kan opnå lignende stigninger i helbredsrelateret livskvalitet efter afslutning af den aktive behandling. Samtidig er det tidligere vist, at patienter med AL amyloidose diagnosticeret for mere end 12 måneder siden generelt har en større selvrapporeret livskvalitet end nydiagnosticerede patienter [24]. Medicinerådet vurderer dog, at data sandsynliggør, at behandlingen med daratumumab i sig selv ikke medfører, at patienternes livskvalitet forringes i behandlingsperioden.

#### 2.4.7 Organrespons – kardielt- og nyrerespons

Organrespons, i særdeleshed kardielt- og renalt respons, kan være vigtigt for patienterne, da kardielt respons kan reducere dødeligheden på kortere sigt, og renalt respons kan reducere risikoen for irreversible nyrepåvirkninger, der kan medføre en markant øget sygdomsbyrde. Kriterierne for organrespons er beskrevet i Tabel 9, og de følger internationalt anerkendte definitioner for hhv. kardielt- [10] og nyrerespons [29]. Responsraterne er opgjort efter hhv. 6 måneders behandling (data cut-off i februar 2020) og 18 måneders behandling (data cut-off i maj 2021). Opgørelserne er lavet på baggrund



af patienter, der ved baseline havde hhv. målbar hjerte- og nyrepåvirkning, hvilket var ca. 60 % af ITT-populationen.

Resultaterne er opsummeret i Tabel 16.

**Tabel 16. Oversigt over rater for kardielt og renalt respons fra ANDROMEDA**

		Daratumumab + CyBorD	CyBorD	Relativ forskel
		n = 118 (kardielt respons) / n = 117 (renalt respons)	n = 117 (kardielt respons) / n = 113 (renalt respons)	
Andel, der opnår kardielt respons	Efter 6 måneders behandling - DCO februar 2020	41,5 % (95 % CI: 32,5; 51,0)	22,2 % (95 % CI: 15,1; 30,8)	OR = 2,44 (95 % CI: 1,4; 4,4)
	Efter 18 måneders behandling - DCO maj 2021	■ (95 % CI: ikke angivet)	■ (95 % CI: ikke angivet)	OR ikke angivet
Andel, der opnår renalt respons	Efter 6 måneders behandling - DCO februar 2020	53,0 % (95 % CI: 43,5; 62,3)	23,9 % (95 % CI: 16,4; 32,8)	OR = 3,34 (95 % CI: 1,9; 5,9).
	Efter 18 måneders behandling - DCO maj 2021	■	■	OR ikke angivet

CI: konfidensinterval (*confidence interval*). CyBorD: cyclophosphamid, bortezomib og dexamethason. DCO: data cut-off. OR: Odds-ratio

Organrespons anvendes ikke i den sundhedsøkonomiske model.

#### Medicinerådets vurdering af organrespons

Medicinerådet finder det dokumenteret, at behandling med dara-CyBorD medfører, at væsentlig flere patienter opnår organrespons end ved behandling med CyBorD alene. Medicinerådet vurderer, at dette kan have betydning ift. at reducere patienternes risiko for bl.a. hjerterelateret død og terminalt nyresvigt, og tilskriver derfor organrespons en selvstændig patientrelateret værdi.



## 2.5 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerheden i ANDROMEDA er analyseret på baggrund af alle patienter, der modtog minimum én dosis af studiemedicinen. Herved udgik hhv. 2 og 5 patienter fra ITT-populationen i interventions- og komparatorarmen. Sikkerhedsopgørelserne stammer fra det primære data cut-off (februar 2020) og er publiceret i EMAs EPAR [14].

Samlet set oplevede næsten alle patienter i begge behandlingsarme minimum én uønsket hændelse (grad 1-5). Andelen, der oplevede minimum én uønsket hændelse af grad 3-4 var hhv. 58,5 % og 57,4 % i interventions- og komparatorarmen, mens de tilsvarende frekvenser for alvorlige uønskede hændelser var hhv. 43 % og 36,2 %. De hyppigste alvorlige uønskede hændelser var lungebetændelse (hhv. 7,3 % og 4,8 %) og hjertesvigt/kongestivt hjertesvigt (hhv. 6,7 % og 5,3 %).

Uønskede hændelser medførte seponering af alle lægemidlerne for hhv. 4,1 % og 4,3 % af patienterne, mens 4,7 % af patienterne behandlet med daratumumab ophørte med dette pga. uønskede hændelser.

Uønskede hændelser var en væsentlig årsag til de samlede antal dødsfald i ANDROMEDA. I interventionsarmen døde 23 patienter (11,9 %) som følge af en uønsket hændelse over for 14 patienter (7,4 %) i komparatorarmen. Den hyppigste dødsårsag blandt uønskede hændelser var relateret til hjertet, og blandt disse patienter havde alle amyloidaflejringer i hjertet ved baseline.

Tabel 17 viser en oversigt over uønskede hændelser, der optrådte i minimum 25 % af patienterne i én af behandlingsarmene for uønskede hændelser af alle grader eller 5 % for uønskede hændelser af grad 3-4.

**Tabel 17. Oversigt over de hyppigste uønskede hændelser i ANDROMEDA**

Uønsket hændelse	Daratumumab + CyBorD n = 193		CyBorD n = 188	
	Alle grader	Grad 3-4	Alle grader	Grad 3-4
Diarré	36 %	6 %	30 %	4 %
Perifert ødem	36 %	3 %	36 %	6 %
Forstoppelse	34 %	2 %	29 %	0 %
Perifer sensorisk neuropati	31 %	3 %	20 %	2 %
Træthed	27 %	4 %	28 %	3 %
Kvalme	27 %	2 %	28 %	0 %



Uønsket hændelse	Daratumumab + CyBorD		CyBorD	
	n = 193		n = 188	
Infektion i de øvre luftveje	26 %	1 %	11 %	1 %
Lymfopeni	19 %	13 %	15 %	10 %
Hypokalæmi	12 %	2 %	15 %	5 %
Neutropeni	11 %	5 %	6 %	3 %
Lungebetændelse	11 %	8 %	6 %	4 %
Synkope	7,3 %	5 %	6 %	6 %
Hjertesvigt*	9,3 %	6 %	7 %	5 %

\*Samlet betegnelse, der dækker over både hjertesvigt og kongestiv hjertesvigt.

### Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Medicinerådet vurderer, i lighed med EMA, at sikkerhedsprofilen for dara-CyBorD er som forventet ift. erfaringerne med lægemidlet til behandling af myelomatose. Daratumumab er overordnet set et veltolereret lægemiddel, hvilket fremgår af de kvantitative opgørelser i ANDROMEDA, og der er intet i sikkerhedsdata for ANDROMEDA, der rejser alvorlige bekymringer ift. den overordnede sikkerhed af dara-CyBorD.

I EMAs sikkerhedsvurdering fremhæves det, at flere patienter får perifer sensorisk neuropati (grad 1-2) ved dara-CyBorD ift. CyBorD alene, og at det kan skyldes, at daratumumab muligvis forværrer den tendens til neuropati, der er velkendt med bortezomib. Neuropati i lavere grader er velkendt både ved behandling af amyloidose og myelomatose, og både klinikere og patienter er vant til at håndtere dette. Neuropatien kan påvirke patienterne, men normalt ikke i en grad så patienterne ønsker at ophøre med behandlingen. Endelig bemærker Medicinerådet, at der muligvis er en øget forekomst af luftvejsinfektioner (infektion i de øvre luftveje og lungebetændelse) ved dara-CyBorD ift. CyBorD alene. Dette stemmer overens med de kliniske erfaringer med daratumumab til behandling af myelomatose, og infektionerne kan behandles effektivt i klinikken.

## 2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Det inkluderede studie, ANDROMEDA, er et randomiseret ikke-blindet studie, som inkluderede 388 patienter over 18 år med histopatologisk verificeret AL amyloidose. Der inkluderes patienter fra alle verdensdele. Studiet er designet med nok power til at vise en forskel i det primære endepunkt (komplet hæmatologisk respons). Der blev anvendt elektronisk randomisering 1:1, og patienterne blev stratificeret efter vigtige





karakteristika med prognostisk betydning. Den eksterne validitet er god, da både de inkluderede patienter samt behandlingen i interventions- og komparatorarmen er identiske med danske forhold. Dog blev patienter med svær hjertesygdom (*Mayo clinic cardiac stage IIIb* eller NYHA-klasse IIIb-IV) ekskluderet, hvorfor effekten og sikkerheden i denne population (ca. 15-20 % af danske patienter) ikke kendes. Det er derfor sandsynligt, at den samlede overlevelse i studiet overestimeres ift. den danske patientpopulation, men Medicinrådet antager, at dette gælder for både interventions- og komparatorarmen.

De i studiet valgte endepunkter er klinisk relevante, og de statistiske beregninger er beskrevet i artiklen og supplementet til denne. Der er dog på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelig lang opfølgning til at kunne detektere en effekt på patienternes samlede overlevelse, og studiet kan derfor ikke anvendes til at dokumentere, om patienter lever længere ved behandling med dara-CyBorD end med CyBorD alene.

Der er en risiko for bias, da studiet ikke er blindet, hvilket især kan have betydning for patienternes egenvurdering af helbredsrelateret livskvalitet. Investigatorer, der bedømmer resultaterne, er blindede for behandlingen, og derfor vurderes det, at der er lav risiko for bias ved de objektive endemål. Endelig er datagrundlaget for at vurdere effekt og sikkerhed baseret på ét klinisk studie, hvilket medfører en usikkerhed.

## 3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved dara-CyBorD sammenlignet med CyBorD alene til behandling af patienter med nydiagnosticeret AL amyloidose. Ansøgers analyse er hovedsageligt baseret på responsdata og livskvalitetsdata fra ANDROMEDA kombineret med retrospektive overlevelsedata fra Palladini et al. [10]. I Medicinrådets hovedanalyse anvendes samme fremgangsmåde, men overlevelsedata fra ALchemy [12] bruges i stedet for overlevelsedata fra Palladini et al. til at modellere overlevelsen. Dette præsenteres yderligere i afsnit 3.2.3.3.

### 3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv. Gennemsnitsalderen i ANDROMEDA, Palladini-studiet og ALchemy var 63-66 år, og ansøgers analyse har en tidshorisont på 35 år svarende til en livstids tidshorisont. I overensstemmelse med Medicinrådets metoder er omkostninger og effekter diskonteret med en rate på 3,5 %.

#### **Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv**

Medicinrådet accepterer ansøgers valg af analyseperspektiv.



## 3.2 Model

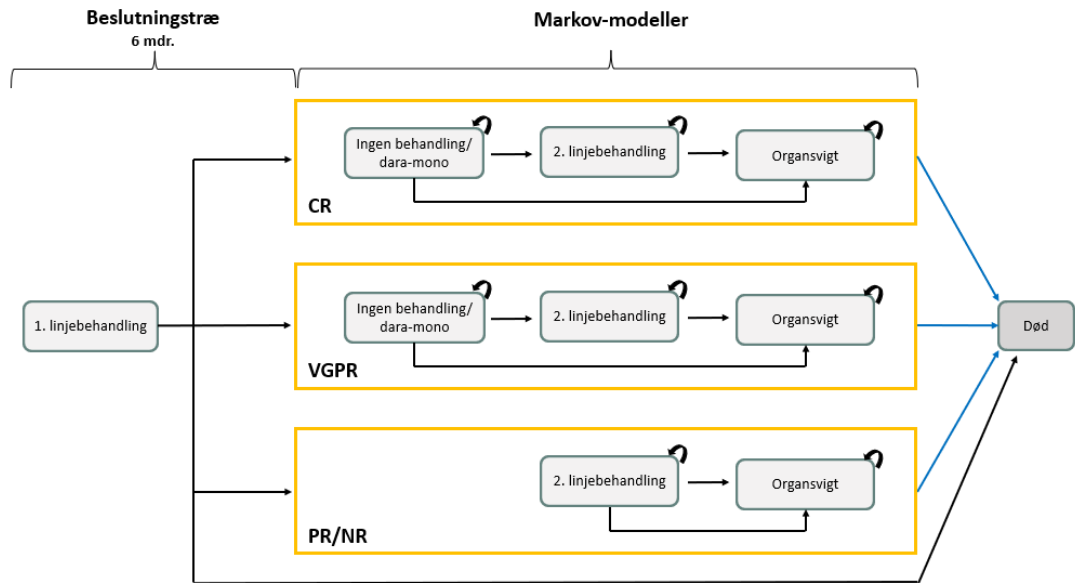
Indledningsvist præsenteres opbygningen af den model, ansøger har indsendt. Dernæst præsenteres de elementer i modellen, herunder et beslutningstræ og individuelle Markov-modeller, der bruges til at estimere tiden, patienterne befinder sig i forskellige helbredsstadier. Som en del af modelgennemgangen præsenteres tilgangen til estimering af overlevelsen, ud fra hvilket respons patienterne opnåede i ANDROMEDA. Til sidst præsenteres en opsamling på outputtet af den sundhedsøkonomiske model i form af den estimerede restlevetid for hver responsgruppe, den estimerede tid i hvert helbredsstadium for patienter i begge behandlingsarme og de anvendte transitionssandsynligheder.

### 3.2.1 Modellens opbygning

Ansøger har indsendt en kombineret model bestående af først et beslutningstræ, der inddeler patienterne i tre forløb afhængig af deres hæmatologiske respons på daratumumab og CyBorD. Dernæst fordeles patienterne ud fra deres respons i tre individuelle Markov-modeller. De tre responsgrupper er: CR, VGPR og PR/NR. Ansøger antager, at patienter, der kun opnår PR eller NR, vil have samme videre behandlingsforløb, og kombinerer på den baggrund de to responsgrupper. Herfra modelleres responsgruppernes individuelle behandlingsforløb, ift. om de forbliver uden behandling eller modtager daratumumab som monoterapi (benævnes *ingen behandling/daratumo*), overgår til 2. linjebehandling, oplever *organsvigt* eller *dør* (se Figur 3).

Baseret på kliniske eksperter fra USA og UK argumenterer ansøger for, at patienter ikke vil modtage 3. linjebehandling, hvis patienterne progredierer efter 2. linjebehandling. Modellen har en cyklusvarighed på 4 uger svarende til en behandlingscyklus i ANDROMEDA. Ansøger anvender *half-cycle correction*.

Patienternes bevægelse i beslutningstræet og i de individuelle Markov-modeller er beskrevet i det efterfølgende afsnit.



**Figur 3. En skematisk oversigt over ansøgers model. I modellen inddeles patienterne i tre grupper afhængig af deres hæmatologiske respons på 1. linjebehandlingen (beslutningstræ), og disse tre adskilte grupper indgår derefter i hver deres Markov-model, som beskriver patienternes videre sandsynlighed for at modtage 2. linjebehandling, få organsvigt eller død. De sorte pile symboliserer transitioner, der baseres på data fra ANDROMEDA, mens de blå pile symboliserer data, der kommer fra et registerstudie.**

### Medicinerådets vurdering af modellens opbygning

Medicinerådet vurderer, at det ikke er klinisk plausibelt at slå PR- og NR-grupperne sammen til en fælles responsgruppe. Ansøgers argument om, at behandlingsforløbet er ens for begge grupper, ville i så fald også gælde for patienter, der opnår CR eller VGPR, da deres behandlingsforløb også antages at være ens. Som beskrevet i afsnit 1.4.1 og afsnit 3.2.3.3 viser registerstudier, at overlevelsen for patienter, der opnår PR, er væsentlig forskellig fra overlevelsen for patienter, der opnår NR. Ansøger har ikke gjort det muligt at opdele patienter i to responsgrupper, og Medicinerådets analyse er derfor baseret på, at de to grupper er slået sammen. Ansøger har dog indsendt en opgørelse af andelen af patienter, der havde hhv. PR og NR efter 6 måneder i de to behandlingsarme i ANDROMEDA. Dette viste en fordeling for dara-CyBorD på [REDACTED], mens fordelingen for CyBorD var [REDACTED]. Dette indikerer, at effekten af dara-CyBorD muligvis underestimeres ift. effekten af CyBorD alene ved at kombinere PR og NR til én samlet gruppe med ens prognose.

Medicinerådet vurderer derudover, at ansøgers antagelse om, at danske patienter ikke modtager 3. linjebehandling efter progression på 2. linjebehandling, ikke stemmer overens med dansk klinisk praksis. Medicinerådet vurderer, at det er en begrænsning ved ansøgers analyse, men at inklusionen af en ekstra behandlingslinje vil tilføre analysen unødigt usikkerhed pga. mangel på data, der kan bruges til at tilføje dette element i analysen.



### 3.2.2 Beslutningstræ

Indledningsvist i de første 6 behandlingscykler inddrages patienterne i tre grupper afhængig af deres hæmatologiske respons på 1. linjebehandlingen. Denne del benævnes beslutningstræet. Beslutningstræet dækker de første 6 behandlingscykler (ca. 6 måneder), og i denne periode er andelen af patienter, der befinder sig i de tre responsgrupper, bestemt af de individuelle responsdata fra ANDROMEDA-studiet, vurderet efter hver behandlingscyklus i den enkelte behandlingsarm. Samtidig er der mulighed for, at patienter kan overgå direkte fra beslutningstræet til det absorberende stadie, død. Risikoen for dette er bestemt ud fra overlevelsedata fra ANDROMEDA i de enkelte behandlingsarme i løbet af de første 6 behandlingscykler. Alle data, der informerer om patienternes bevægelse i beslutningstræet, er således kliniske data direkte fra ANDROMEDA-studiet. Fordelingen af patienterne i de enkelte responsgrupper eller død i beslutningstræet i hhv. dara-CyBorD-armen og CyBorD-armen for de første 6 behandlingscykler er angivet i Tabel 18. Ved afslutningen af behandlingscyklus 6 stopper beslutningstræet, og patienterne låses til den responsgruppe, som de befinder sig i på dette tidspunkt i forhold til det videre forløb i modellen. Det vil sige, at patienterne ikke har mulighed for at rykke til en anden responsgruppe på et senere tidspunkt. Eksempelvis kan en patient, der ikke opnåede respons på CyBorD i løbet af de første 6 behandlingscykler, ikke rykke væk fra PR/NR-responsgruppen, selvom patienten skulle få respons på 2. linjebehandling, der bl.a. inkluderer behandling med daratumumab.

**Tabel 18. Oversigt over patienternes responsstatus og overlevelse per behandlingscyklus i de første 6 cykler i ANDROMEDA, der udgør beslutningstræet i den sundhedsøkonomiske model**

Cyklus	Komplet respons		Vældig godt partielt respons		Partielt eller intet respons		Død	
	Dara-CyBorD	CyBorD	Dara-CyBorD	CyBorD	Dara-CyBorD	CyBorD	Dara-CyBorD	CyBorD
1	7,7 %	3,6 %	46,7 %	26,9 %	41,0 %	67,9 %	4,6 %	2,6 %
2	26,7 %	8,3 %	35,4 %	25,4 %	31,3 %	59,6 %	6,7 %	6,7 %
3	35,9 %	10,4 %	30,8 %	26,4 %	25,1 %	54,9 %	8,2 %	8,3 %
4	41,0 %	12,4 %	27,2 %	29,5 %	21,0 %	49,2 %	10,8 %	8,8 %
5	44,6 %	13,0 %	25,1 %	29,0 %	17,4 %	47,7 %	12,8 %	10,4 %
6	50,3 %	14,0 %	21,5 %	27,5 %	15,4 %	47,2 %	12,8 %	11,4 %

#### Medicinerådets vurdering af beslutningstræet

Medicinerådet vurderer, at ansøgers tilgang til at estimere andelen af patienter i hver responsgruppe er rimelig til indledningsvist at opdele patienterne i modellen. Dog vurderer Medicinerådet, at det er en betydelig begrænsning, at modellen ikke tillader, at patienter kan skifte responsgruppe, når de først er låst på baggrund af deres indledende



respons. Dette er formentlig med til at overestimere omkostningseffektiviteten af Dara-CyBorD, da patienter, der modtager CyBorD, kan få daratumumab i 2. linje, og derved kan flere patienter i komparatorarmen potentielt opnå et bedre respons.

Medicinerådet vurderer, at ansøgers valg om at anvende overlevelseshistorier fra de første 6 behandlingscykler til at estimere dødeligheden er acceptabel, men bemærker, at dødeligheden indenfor de første 6 måneders behandling i ANDROMEDA kan være underestimeret ift. dødeligheden i den forventede danske population, da patienter med svær hjertesygdom (NYHA-klasse IIIb-IV og *Mayo clinic cardiac* stadiet IIIb) er ekskluderet i ANDROMEDA, og disse patienter har en væsentlig større risiko for tidlig død end andre nydiagnosticerede patienter [30]. Medicinerådet formoder dog, at dette vil påvirke interventions- og komparatorarmen nogenlunde ens.

### 3.2.3 Markov-modeller

Patienterne indtræder efter beslutningstræet i en af tre separate Markov-modeller, en for hver responsgruppe i beslutningstræet (se Figur 3). Patienter, der har opnået enten CR eller VGPR i beslutningstræet, starter i Markov-modellerne i helbredsstadiet *ingen behandling/dara-mono* og kan herfra rykke videre til 2. linjebehandling, organsvigt eller død. Patienter, der opnåede PR eller NR i beslutningstræet starter i helbredsstadiet 2. linjebehandling, og kan efterfølgende overgå til organsvigt eller død. Patienterne kan ikke gå tilbage gennem helbredsstadierne, dvs. en patient med organsvigt kan kun overgå til helbredsstadiet død, mens en patient i helbredsstadiet *ingen behandling/dara-mono* kan overgå til enten 2. linjebehandling, organsvigt eller død.

Patienterne har en konstant sandsynlighed for transition mellem helbredsstadierne i hver behandlingscyklus. Transitionssandsynlighederne mellem de enkelte stadier bortset fra død er koblet til den responsgruppe, patienterne befandt sig i ved udgangen af beslutningstræet, og det stadiet i Markov-modellen patienten befinder sig i. Transitionssandsynlighederne er uafhængige af behandlingscyklerne, dvs. sandsynlighederne for at overgå fra *ingen behandling/dara-mono* til 2. linjebehandling og til organsvigt er konstante og ændres ikke med tiden. Antagelser vedr. transitionssandsynlighederne er præsenteret i de efterfølgende afsnit 3.2.3.1, 3.2.3.2, 3.2.3.3, 3.2.4.

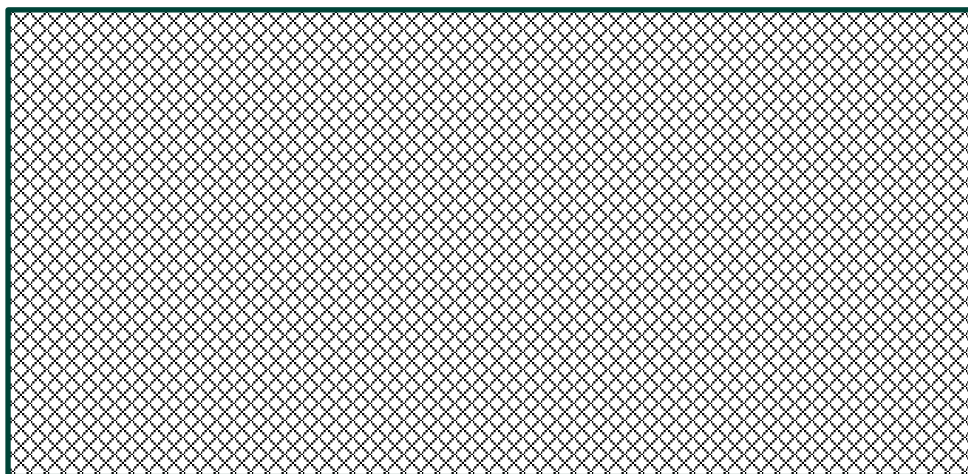
#### Medicinerådets vurdering af Markov-modellerne

Medicinerådet vurderer, at opdelingen af patienter i adskilte modelforløb efter beslutningstræet er rimelig ift. de dokumenterede forskellige forløb for patienterne beskrevet i afsnit 1.4.1. Medicinerådet fremhæver dog, at ansøgers tilgang ikke tager højde for den mulige effekt af behandlingerne i 2. og eventuelt 3. linje. Behandlingspraksis i senere behandlingslinjer kan være forskellig i forskellige lande, hvor størstedelen af patienterne i Danmark modtager daratumumab i 2. linje (se afsnit 1.4). Derfor medfører det sandsynligvis en underestimering af effekten af komparatoren, at modellen ikke tillader en re-evaluering af responsstatus. Udover dette vurderer Medicinerådet, at de overordnede stadier i Markov-modellerne er passende til at reflektere behandlings- og sygdomsforløbet for patienter med nydiagnosticeret AL amyloidose.



### 3.2.3.1 Bevægelse fra ingen behandling/dara-mono til 2. linjebehandling

Ansøger estimerer sandsynligheden for, at patienterne progredierer efter 1. linjebehandling og derfor rykker til helbredsstadiet 2. linjebehandling baseret på data for *time to subsequent non-cross resistant anti-plasma cell therapy* fra ANDROMEDA. Ansøger antager, at tiden til efterfølgende behandling er afhængig af patienternes hæmatologiske respons, og ikke hvilken behandling patienterne har modtaget. Ansøger anvender derfor samlet data for CR-patienter for begge behandlingsarme og samlet data for VGPR-patienter for begge behandlingsarme til at estimere sandsynligheden for at progrediere for hver responsgruppe. Da patienter, der enten havde PR eller NR, antages at rykke direkte videre til 2. linjebehandling, er transitionen ikke relevant for denne responsgruppe. Kurverne kan ses i Figur 4. Ansøger argumenterer for, at data er for umodne til, at det er meningsfuldt at ekstrapolere kurverne udover de observerede data. Ansøger antager i stedet en konstant risiko for progression og estimerer konstante hazard ratioer ud fra de observerede data, som derefter konverteres til en konstant risiko for progression per cyklus i modellen. Herved estimerer ansøger månedlige progressionssandsynligheder på hhv. 0,42 % for patienter i CR og 1,52 % for patienter i VGPR.



**Figur 4. Tid til næste ikke-krydsresistente behandlingslinje for patienter, der havde opnået enten komplet respons (CR) eller vældig godt partielt respons (VGPR) i ANDROMEDA. Data cut-off i november 2020 med median opfølgning på 20,3 måneder.**

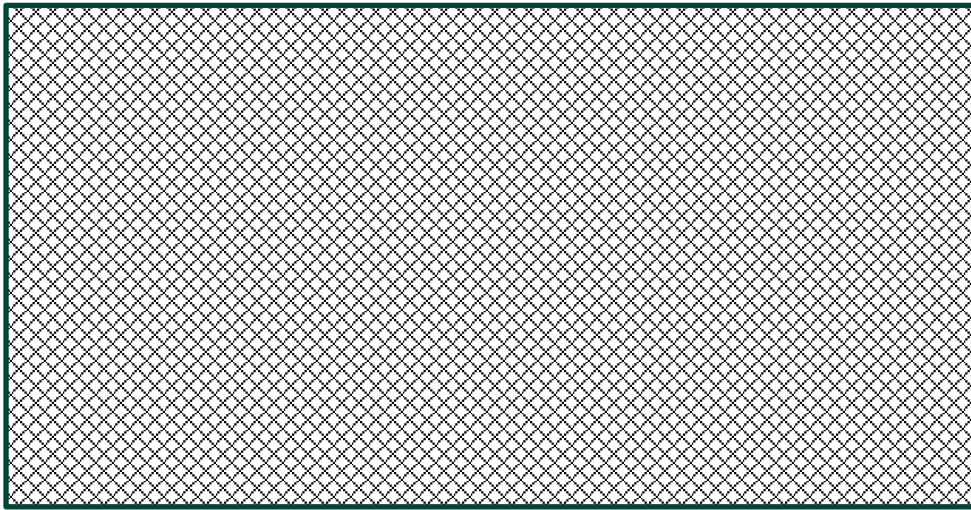
#### **Medicinrådets vurdering af antagelser vedr. transitioner til helbredsstadiet 2. linjebehandling**

Det er sandsynligvis en simplificering at antage, at patienter har en konstant sandsynlighed for at progrediere over tid, men Medicinrådet anvender ansøgers tilgang i mangel på bedre alternativer, og da det ikke har væsentlig betydning for analysens resultat.



### 3.2.3.2 Transitioner fra ingen behandling/dara-mono eller 2. linjebehandling til organsvigt

Ansøger estimerer sandsynligheder for at bevæge sig fra helbredsstadierne *ingen behandling/dara-mono* eller *2. linjebehandling* til *organsvigt* baseret på data for MOD-PFS, hvor dødsfald er frasortet fra ANDROMEDA-studiet. Ansøger antager, at MOD-PFS er afhængig af patienternes hæmatologiske respons, men uafhængigt af hvilken behandling patienterne har modtaget. Derfor er data for MOD-PFS samlet mellem behandlingsarmene og derefter inddelt efter responsgrupperne CR, VGPR og PR/NR. Kurverne for MOD-PFS, hvor dødsfald er frasortet og inddelt efter responsstatus, ses i Figur 5.



**Figur 5. Kaplan-Meier-plot for overlevelse uden hæmatologisk progression eller organsvigt (MOD-PFS) frasortet dødsfald fra ANDROMEDA ved data cut-off i februar 2020. Median opfølgningstid er 11,4 måneder. CR: komplet respons, VGPR: vældig godt partielt respons, PR: partielt respons, NR: intet respons (no response).**

Ansøger argumenterer for, at data er for umodne til, at det er meningsfuldt at ekstrapolere kurverne udover de observerede data. Det er tvivlsomt, om de tilsyneladende plateauer er klinisk plausible, da AL amyloidose er en progressiv sygdom. Ansøger antager i stedet en konstant risiko for progression og estimerer konstante hazard ratioer ud fra de observerede data, som derefter konverteres til en konstant risiko for progression per cyklus i modellen. Herved estimerer ansøger månedlige progressionsandsynligheder på hhv. 0,21 %, 1,03 % og 3,39 % for grupperne CR, VGPR og PR/NR.

Ansøger fremhæver, at anvendelsen af data for MOD-PFS sandsynligvis medfører, at risikoen for organsvigt overestimeres, da størstedelen af hændelser i ANDROMEDA skyldes hæmatologisk progression og ikke hjerte- eller nyrsvigt.

Ansøger antager, at 11 % af patienterne med organsvigt vil modtage hæmodialyse. Andelen baseres på en vurdering af et UK Delphi-panel. Ansøger har ikke medregnet de effektmæssige og økonomiske konsekvenser af patienter, der modtager en



hjertertransplantation, nyretransplantation eller hjælpeenheder i forbindelse med hjertesvigt.

#### **Medicinrådets vurdering af antagelser vedr. transitioner til helbredsstadiet *organsvigt***

Medicinrådet vurderer, at det ikke er hensigtsmæssigt at ekstrapolere Kaplan-Meier-data for MOD-PFS, pga. de meget få hændelser. Inddelingen i progressions sandsynligheder pba. responsstatus er plausibel, da progression til organsvigt antages at korrelerer med omfanget af amyloidaflejring i organerne, og der tidligere er vist en sammenhæng mellem hæmatologisk respons og organrespons [31]. Medicinrådet er dog enig i ansøgers bemærkning om, at det kan føre til en overestimering af risikoen for organsvigt når MOD-PFS bruges til at estimere sandsynligheden for organsvigt. Sandsynligheden for, at hæmatologisk progression vil medføre organsvigt på kortere sigt, er afhængig af patientens sygdomsbyrde inden behandling, og de observerede hændelser i studiet understøtter ikke, at MOD-PFS kan bruges som mål for organsvigt. Medicinrådet vurderer, at antagelsen kan overestimere forskellen mellem dara-CyBorD og CyBorD alene til fordel for dara-CyBorD. Dette skyldes, at risikoen for organsvigt kobles til det observerede hæmatologiske respons, hvor væsentlig flere patienter behandlet med CyBorD alene havde PR/NR. Medicinrådet anvender ansøgers tilgang i mangel på bedre alternativer.

#### **3.2.3.3 Samlet overlevelse**

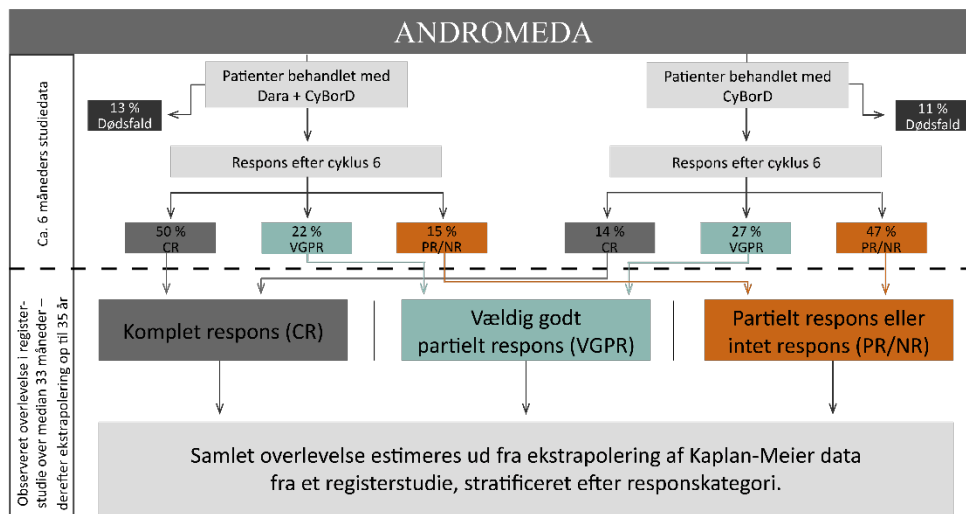
Andelen af patienter, der dør i løbet af de første 6 cykler (beslutningstræet), er baseret på individuelle patientdata fra ANDROMEDA. I denne tidsperiode døde 12,8 % af patienterne i dara-CyBorD-armen, mens 11,4 % af patienterne døde i CyBorD-armen. Ansøger estimerer efterfølgende patienternes overlevelse, ud fra hvilket hæmatologisk respons patienterne opnåede.

Ansøger modellerer herefter den samlede overlevelse pba. af overlevedesdata fra Palladini et al. [10] (registerstudiet beskrevet i 2.2.2). I Palladini et. al er den samlede overlevelse opgjort i fire responsgrupper (CR, VGPR, PR og NR) efter 6 måneders behandling. Studiet viser fire opdelte kurver, hvor overlevelsen er statistisk signifikant bedre, jo dybere hæmatologisk respons, patienterne har opnået (se afsnit 1.4.1).

Overlevedesdata i Palladini et al. har en median opfølgningstid på 33 måneder. Derved er Kaplan-Meier-kurverne med observerede data ikke tilstrækkelige til at estimere den forventede overlevelse i et fuldt patientforløb. Ansøger ekstrapolerer derfor data fra Palladini et al. for at estimere den gennemsnitlige overlevelse over en 35-årig tidshorison. Ansøgers ekstrapolerede kurver samt valget af ekstrapoleringsfunktion fremgår af Bilag 7.1. Baseret på data fra Danmarks Statistik justerer ansøger overlevedesfunktionerne, så overlevelsen ikke kan overstige den almene befolknings overlevelse. Det har hovedsageligt betydning for ekstrapoleringen af overlevelsen for patienter med CR.

Baseret på ansøgers valg af overlevedeskurver fra Palladini et al. estimerer ansøger, at patienter, der opnår CR, VGPR og PR/NR, har en restlevetid på hhv. ca. 20 år, 10 år og 3 år, når der er justeret for baggrunds dødelighed.





**Figur 6. En illustration af hvorledes den samlede overlevelse modelleres i den sundhedsøkonomiske model ved at kombinere overlevelsesdata og hæmatologisk respons fra de første 6 behandlingscykler i ANDROMEDA (delen over den stiplede linje) med overlevelsesdata fra et registerstudie, hvor overlevelsen er opgivet stratificeret ud fra hæmatologisk respons efter 6 måneders behandling og ekstrapolering af disse data (delen under den stiplede linje). Den samlede overlevelse i den sundhedsøkonomiske model er derved et resultat af en kombination af prospektive kliniske data (første 6 måneder), retrospektive kliniske data (median opfølgning 33 måneder) og ekstrapolering (fra 33 måneder op til 35 år).**

Til at estimere fordelingen af dødsfald mellem stadierne i de enkelte Markov-modeller anvender ansøger data fra ANDROMEDA til at afgøre, hvilket stadie patienterne befandt sig i, da de døde. Ud fra dette har ansøger estimeret, at den relative fordeling af dødsfald i stadierne er 25 % fra *ingen behandling/dara-mono*-stadiet, 12,5 % fra *2. linjebehandling*-stadiet og 62,5 % fra *organsvigt*-stadiet. Denne fordeling er meget usikker, da den baserer sig på 8 dødsfald i studiet. Ansøger anvender fordelingen, når det totale antal dødsfald i hver responsgruppe (bestemt ud fra ekstrapoleringsskurverne) skal fordeles på de enkelte stadier i Markov-modellerne for hver cyklus. I tilfælde, hvor dødelighedsfordelingen krævede flere dødsfald fra et helbredsstadie, end der var patienter i stadiet, blev dødsfaldene i stedet tilskrevet det helbredsstadie med flest levende patienter, således at det totale antal dødsfald svarede til dødeligheden estimeret fra ekstrapoleringen af overlevelsesdata fra Palladini et al.

#### **Medicinrådets vurdering af antagelser vedr. estimering af den samlede overlevelse**

Medicinrådet vurderer, at ansøgers metode til at estimere overlevelsen i den sundhedsøkonomiske analyse introducerer væsentlige usikkerheder. Medicinrådet anerkender, at opnåelsen af hæmatologisk respons og graden af respons korrelerer med den forventede overlevelse. Medicinrådet er dog ikke overbevist om, at ansøgers valg af kilde til overlevelsesdata og fremgangsmåde ift. responsgruppering giver de mest retvisende estimater. Palladini et al. indeholder kun data fra 97 patienter med CR, og opfølgningstiden (median 33 måneder og maksimalt 48 måneder) medfører, at der kun er sket få dødsfald i denne gruppe, og at overlevelsen tilsyneladende når et plateau ved ca. 90 % overlevelse efter ca. 26 måneder. Dette betyder, at alle ekstrapolationer af



overlevelsen for patienter med CR forudser en samlet overlevelse, der langt overstiger den forventede overlevelse i den almene danske befolkning. Medicinrådet vurderer, at denne tilgang overestimerer overlevelsen for patienter med CR. Medicinrådet understøtter dette med data fra de tre andre registerstudier omtalt i afsnit 1.4.1, hvor 5 års-overlevelserne er hhv. ca. 74 % baseret på 294 patienter med CR [12], ca. 82 % baseret på 141 patienter med CR [2] og ca.

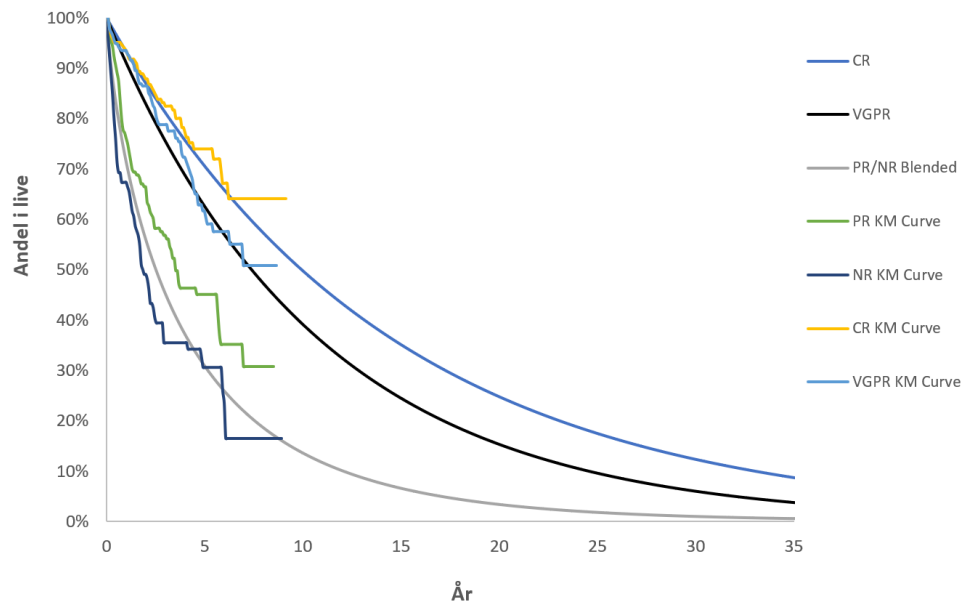
[REDACTED]  
[REDACTED], begge indeholder langt flere patienter end Palladini et al., begge har længere opfølgningstid, og langt flere patienter i ALchemy og EMN23 modtog bortezomibbaseret behandling, hvilket svarer bedre til nuværende klinisk praksis i Danmark.

Medicinrådet vurderer, at ekstrapolationer af overlevelsen udelukkende pba. data fra Palladini et al. sandsynligvis overestimerer omkostningseffektiviteten for dara-CyBorD, da behandlingen med dara-CyBorD hovedsageligt adskiller sig fra komparatoren på andelen af patienter, der opnår CR. Medicinrådet vælger at anvende overlevelseskurverne fra ALchemy i sin hovedanalyse. Medicinrådet vurderer, at både ALchemy og EMN23 repræsenterer væsentlig bedre datagrundlag end Palladini til at estimere langtidsoverlevelse ud fra hæmatologisk respons, da begge disse registerstudier:

- Indeholder væsentlig flere patienter med responsvurdering efter 6 måneders behandling (649 i Palladini et al., 948 i ALchemy og [REDACTED] i EMN23).
- Indeholder en patientpopulation behandlet efter 2010, i modsætning til Palladini (2002-2010), hvorved patienterne i ALchemy og EMN23 har modtaget behandlinger, der stemmer bedre overens med nuværende dansk klinisk praksis.
- Har væsentlig længere opfølgningstid, hvilket giver bedre muligheder for at udføre retvisende ekstrapolationer. Maksimal opfølgningstid i Palladini var 4 år, mens patienterne er fulgt i op til 10 år i ALchemy og op til [REDACTED] år i EMN23.

Medicinrådet vælger ALchemy fremfor EMN23 til hovedanalysen, da alle patienter i ALchemy modtog bortezomibbaseret behandling i 1. linje, hvilket var tilfældet for ca. [REDACTED]% af patienterne i EMN23. Medicinrådet forventer dog ikke, at forskellen mellem at vælge ALchemy og EMN23 vil være væsentlig.

Til ekstrapolering af overlevelsesdata fra ALchemy anvender Medicinrådet en eksponentiel fordeling til at ekstrapolere Kaplan-Meier-data for CR og VGPR og en Weibull-fordeling til ekstrapolering af data for PR/NR. Funktionerne vurderes at have et rimeligt statistisk fit (AIC) ift. de mulige fordelinger, og det er de samme fordelinger, som ansøger anvender til ekstrapolering af data fra Palladini et al. Medicinrådets hovedanalyse estimerer på den baggrund, at patienter der opnår CR, VGPR eller PR/NR har en gennemsnitlig restlevetid på hhv. ca. 14 år, 11 år og 5 år, når der er justeret for baggrundsdødelighed.



**Figur 7. Ekstrapolerede overlevelseskurver for CR, VGPR, PR/NR baseret på data fra ALchemy**

Medicinerådet vurderer, at det er problematisk at slå patientgrupperne med PR og NR sammen til én gruppe (PR/NR). Data fra alle tre omtalte registerstudier viser, at patienter med PR har en væsentlig længere overlevelse end patienter med NR, og det er således i modstrid med den kliniske evidens, at slå disse grupper sammen til én. Medicinerådet kan ikke vurdere betydningen af at slå disse grupper sammen.

Medicinerådet vurderer også, at effekten af en eventuel 2. linjebehandling er underestimeret i ansøgers analyse. Patienterne kan ikke bevæge sig mellem Markov-modellerne, når først de er ude af beslutningstræet, og derved har det ingen effekt på patienternes overlevelse i modellen, om de modtager en mere eller mindre effektiv 2. linjebehandling. Ansøger antager, i overensstemmelse med de danske kliniske retningslinjer, at en stor del af patienterne (75 %), der modtog CyBorD alene som 1. linjebehandling, vil modtage daratumumab i 2. linje. Dette medfører en betydelig omkostning for komparatorarmen i modellen, men patienterne bliver ikke tilskrevet nogen overlevelsesgevinst, på trods af at et klinisk studie har vist en hæmatologisk responsrate (VGPR eller bedre) på 47,5 % og en OS-rate efter 2 år på 74 % for patienter med relapserende eller refraktær AL amyloidose [11]. Medicinerådet vurderer, at dette sandsynligvis overestimerer omkostningseffektiviteten af dara-CyBorD som 1. linjebehandling i modellen, men kan ikke vurdere hvor meget. Ud fra modellens opbygning er det ikke muligt for Medicinerådet at undersøge betydningen af effekten af 2. linjebehandlingen i en følsomhedsanalyse. Medicinerådet udfører i stedet en følsomhedsanalyse, hvor efterfølgende behandling ekskluderes. Følsomhedsanalysen har ikke til formål at afspejle det reelle patientforløb, men i stedet at undersøge betydningen for analysens resultat, når både omkostninger og effekt af 2. linjebehandling ikke medregnes i analysen.



Endelig vurderer Medicinrådet, at ansøgers antagelser ift. fordelingen af dødsfald fra de enkelte helbredsstadier er meget usikre. Fordelingsnøglen er baseret på kun 8 dødsfald i ANDROMEDA, og det er meget usikkert, om fordelingsnøglen er plausibel. Medicinrådet forventer dog, at dette kun har en lille betydning for modellens resultater, da det totale antal dødsfald fra hver Markov-model vægter tungere end den interne fordeling af disse.

### 3.2.4 Tid i hvert helbredsstadium og anvendte transitionssandsynligheder i den sundhedsøkonomiske analyse

I Tabel 19 ses estimeret gennemsnitlig restlevetid for hver responsgruppe baseret på enten Palladini et al. (ansøger) eller ALchemy (Medicinrådet). Overlevelsen er justeret ift. baggrunds dødeligheden, og de samme fordelinger er anvendt til at ekstrapolere data i begge scenarier. Anvendelsen af data fra ALchemy i stedet for data fra Palladini et al. reducerer forskellen i levetid, der er mellem responsgrupperne.

**Tabel 19. Estimeret gennemsnitlig restlevetid for patienter i hver responsgruppe baseret på ekstrapoleret data fra Palladini et al. eller ALchemy justeret ift. baggrunds dødeligheden**

Responsgruppe	Estimeret gennemsnitlig restlevetid	
	Palladini et al.	ALchemy
CR	20 år	14 år
VGPR	10 år	11 år
PR/NR	3 år	5 år

Tabel 20 viser tiden, patienterne i gennemsnit befinder sig i hvert helbredsstadium i Medicinrådets hovedanalyse, afhængig af om de indledningsvist har modtaget dara-CyBorD eller CyBorD alene. Disse estimater er baseret på de antagelser, der er beskrevet vedr. transitionssandsynligheder og den samlede overlevelse for de tre responsgrupper i afsnit 3.2.4.

**Tabel 20. Tid i hvert helbredsstadium ved behandling med dara-CyBorD eller CyBorD baseret på antagelserne i Medicinrådets hovedanalyse (ALchemy anvendes)**

	Dara-CyBorD (år)	CyBorD (år)	Forskel (år)
1. linjebehandling (dara-CyBorD eller CyBorD)	0,5	0,5	0,0
Ingen behandling/dara-mono	5,0	2,0	3,0
2. linjebehandling	3,7	3,7	0,0
Organsvigt	0,3	0,9	0,6
<b>Samlet restlevetid</b>	<b>9,5</b>	<b>7,0</b>	<b>2,5</b>



Tabel 21, Tabel 22 og Tabel 23 viser transitionssandsynlighederne for de tre individuelle Markov-modeller baseret på hæmatologisk respons.

**Tabel 21. Oversigt over transitionssandsynligheder mellem de tre stadier internt i Markov-modellen for patienter med CR i beslutningstræet**

Fra helbredsstadie	Til helbredsstadie		
	Ingen behandling/ dara-mono	2. linjebehandling	Organsvigt
Ingen behandling/ dara-mono	99,56 %	0,42 %	0,021 %
2. linjebehandling	-	99,97 %	0,025 %
Organsvigt	-	-	100 %

**Tabel 22. Oversigt over transitionssandsynligheder mellem de tre stadier internt i Markov-modellen for patienter med vældig godt partielt respons i beslutningstræet**

Fra helbredsstadie	Til helbredsstadie		
	Ingen behandling/ dara-mono	2. linjebehandling	Organsvigt
Ingen behandling/ dara-mono	98,12 %	1,52 %	0,36 %
2. linjebehandling	-	99,71 %	0,29 %
Organsvigt	-	-	100 %

**Tabel 23. Oversigt over transitionssandsynligheder mellem de to stadier internt i Markov-modellen for patienter med partielt eller intet respons i beslutningstræet**

Fra helbredsstadie	Til helbredsstadie		
	Ingen behandling/ dara-mono	2. linjebehandling	Organsvigt
Ingen behandling/ dara-mono	-	-	-
2. linjebehandling	-	97,96 %	2,04 %
Organsvigt	-	-	100 %



### 3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

#### 3.3.1 Helbredsrelateret livskvalitet og estimering af nytteværdier

Til estimering af QALY anvendes nytteværdier, som estimeres ud fra data for helbredsrelaterede livskvalitet vægtet med den generelle befolknings præferencevægte. Hvert helbredsstadie i modellen er forbundet med en nytteværdi, som afspejler patienternes helbredsrelaterede livskvalitet vægtet med præferencevægte.

Ansøger har estimeret nytteværdier på baggrund af EQ-5D-5L-data fra ANDROMEDA og danske præferencevægte [32]. I ANDROMEDA blev EQ-5D-5L-data indsamlet på dag 1 ved hver cyklus i de første 6 cykler og hver 8. uge for patienter, der modtog daratumumab monoterapi i de efterfølgende cykler. Herefter blev EQ-5D-5L-data indsamlet ved afslutningen af behandlingen, ved opstart af 2. linjebehandling og hvert halve år indtil MOD-PFS. Derudover blev data indsamlet ved 16 og 32 uger efter MOD-PFS.

Ansøger antager, at patienternes helbredsrelaterede livskvalitet ikke afhænger af hvilken behandling, de modtager, men i stedet hvilket respons, patienterne opnår. EQ-5D-5L-data blev derfor samlet for begge behandlingsarme og opgjort pr. respons. Nytteværdien for VGPR (0,709) er lavere end nytteværdierne for CR (0,790) og PR/NR (0,799). Ansøger argumenterer for, at dette ikke er plausibelt og anvender i stedet et gennemsnit mellem nytteværdierne for CR og PR (0,799). De anvendte nytteværdier kan ses i Tabel 24.

Ansøger estimerer et fald i nytteværdi forbundet med at være i helbredsstadierne 2. *linjebehandling* og *organsvigt*. Faldet i nytteværdien, forbundet med at patienterne progredierer og skifter til 2. linjebehandling, er baseret på data fra ANDROMEDA. Ansøger estimerer et fald på 0,067 i nytteværdien i helbredsstadiet 2. *linjebehandling*. Ansøger har søgt i litteraturen efter værdier for fald i nytteværdier, når AL amyloidose-patienter får organsvigt, men fandt ingen relevante værdier for den specifikke population. I stedet anvender ansøger et engelsk studie, der undersøgte den helbredsrelaterede livskvalitet hos patienter med kronisk hjertesvigt [33]. Studiet rapporterede en nytteværdi på 0,5. Ansøger finder differensen mellem den gennemsnitlige baseline nytteværdi for patienter i ANDROMEDA på 0,731 og nytteværdien på 0,5 fra studiet med patienter med kronisk hjertesvigt og estimerer på den baggrund et fald i nytteværdien på 0,231 for patienter, der er i helbredsstadiet *organsvigt* i modellen.

Som beskrevet i afsnit 3.2.3.2 antager ansøger, at 11 % af patienterne, der befinder sig i helbredsstadiet organsvigt, har behov for hæmodialyse. Til at estimere hæmodialyses påvirkning på patienternes helbredsrelaterede livskvalitet anvender ansøger et studie, der undersøgte patienter med kronisk nyresygdom [34]. Dette studie rapporterer et fald i nytteværdi på 0,1 for patienter, der modtager hæmodialyse sammenlignet med patienter, der ikke modtager hæmodialyse. Ansøger anvender derfor et fald i nytteværdien på 0,1 for de 11 % af patienterne, der modtager hæmodialyse i ansøgers analyse.



Ansøger aldersjusterer nytteværdierne, jf. Medicinrådets Metodevejledning. Ansøger har ikke redegjort for overførbareheden af livskvalitetsdata fra de to studier til danske AL amyloidose-patienter.

**Table 24. Nytteværdier anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse**

	Gennemsnitlig nytteværdi (95 % CI)	Instrument	Præferencevægte	Kilde
CR	0,790 (0,741; 0,838)	EQ-5D-5L	Danske vægte [31]	ANDROMEDA
VGPR	0,799 (0,758; 0,841)*	EQ-5D-5L	Danske vægte [31]	ANDROMEDA
PR/NR	0,799 (0,743; 0,854)	EQ-5D-5L	Danske vægte [31]	ANDROMEDA
Fald i nytteværdi ved 2. linjebehandling	-0,067	EQ-5D-5L	Danske vægte [31]	ANDROMEDA
Fald i nytteværdi ved organsvigt	-0,231	EQ-5D	Ikke angivet, men studiet er udført i UK.	Emin 2016 [33]
Fald i nytteværdi pga. hæmodialyse	-0,1 (-0,15; -0,08)	Metaanalyse af studier, der rapporterede nytteværdier med forskellige metoder, hovedsageligt SF-36-værdier mapped til EQ 5D	UK-præferencevægte	Wyld 2012 [34]

\*Gennemsnit mellem nytteværdien for CR og PR.

#### **Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. helbredsrelateret livskvalitet og estimeringen af nytteværdier**

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til estimering af nytteværdier for hvert helbredsstadie, men bemærker, at nytteværdien for patienter med CR er en smule lavere end nytteværdierne for VGPR og PR/NR. Medicinrådet vurderer på baggrund af det foreliggende datagrundlag, at der ikke er dokumenteret væsentlig forskel på nytteværdierne for hver responsgruppe, og vælger derfor at sætte nytteværdierne for CR, VGPR og PR/NR til at være 0,799. Medicinrådet anvender ansøgers antagelser for fald i nytteværdi relateret til organsvigt og hæmodialyse. Antagelserne er usikre, men har lille betydning for analysens resultat.



### 3.3.2 Fald i nytteværdier relateret til bivirkninger

Da datagrundlaget for estimeringen af nytteværdier er samlet fra begge behandlingsarme, vurderer ansøger, at det er relevant at inkludere fald i nytteværdier for at tage højde for betydningen af de to behandlingsarmes forskellige bivirkningsprofiler. Ansøger modellerer fald i nytteværdier for bivirkninger af grad 3 eller 4, som har en frekvens på mindst 5 % i en af behandlingsarmene. Ansøger antager, at alle bivirkninger har en gennemsnitlig varighed på 21 dage.

Ansøger identificerede, i en systematisk litteraturgennemgang, ikke nogen studier, der rapporterede værdier for fald i nytteværdier, der er relevante for patienter med AL amyloidose. Ansøger baserer derfor værdier for fald i nytteværdier på anden litteratur, der rapporterer fald i nytteværdier relateret til kræftsygdomme og/eller behandling med kemoterapi. De inkluderede bivirkninger og ansøgers anvendte værdier for fald i nytteværdier kan ses i Tabel 25.

**Tabel 25. Ansøgers anvendte værdier for fald i nytteværdier forbundet med bivirkninger**

Bivirkning	Fald i nytteværdi	Kilde
Lymfopeni	-0,090	Antages samme værdi som for neutropeni
Neutropeni	-0,090	Nafees 2008 [35]
Lungebetændelse	-0,200	Beusterien 2011 [36]
Diarré	-0,176	Stein 2018 [37]
Ødem	-0,060	Brown 2001[38]
Hypokaliæmi	-0,020	Sullivan 2011 [39]
Synkope	-0,004	Sullivan 2011 [39]
Hjertesvigt	-0,103	Sullivan 2011 [39]

#### **Medicinerådets vurdering af fald i nytteværdier relateret til bivirkninger**

Medicinerådet vurderer, at estimerne for fald i nytteværdier relateret til bivirkninger er usikre, da de er baseret på forskellige patientpopulationer, fx patienter med lungekræft eller brystkræft, og det ikke er muligt at anvende danske præferencevægte. Medicinerådet anvender ansøgers tilgang, da dette har minimal betydning for analysens resultat.

## 3.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser vedr. omkostningerne ved behandling med dara-CyBorD sammenlignet med CyBorD alene. Ansøger har inkluderet





lægemiddelomkostninger til 1. og 2. behandlingslinje samt omkostninger til monitorering, behandling af bivirkninger og omkostninger ifm. dødsfald.

### 3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Til at estimere lægemiddelomkostningerne anvender ansøger de doseringer ved behandling med dara-CyBorD og CyBorD, som er beskrevet i henholdsvis afsnit 2.3.2 og 2.3.3. Baseret på data fra ANDROMEDA anvender ansøger en gennemsnitsvægt på 73,4 kg og et gennemsnitligt kropsfladeareal på 1,84 m<sup>2</sup>. Ansøger medregner evt. spild, der vil være i forbindelse med administrationerne. Således medregnes fuld pris for et hætteglas, også selvom patienten ikke modtager hele hætteglassets indhold. Ansøger antager en gennemsnitlig behandlingsvarighed for dara-CyBorD og CyBorD på hhv. 20 og 5,3 måneder baseret på ANDROMEDA.

I ANDROMEDA fik nogle patienter nedjusteret deres doser ift. den anbefalede dosering, og ansøger anvender derfor relative dosisintensiteter (RDI) fra ANDROMEDA til at estimere lægemiddelomkostningerne.

**Tabel 26. Anvendte relative dosisintensiteter (RDI) baseret på data fra ANDROMEDA**

Lægemiddel	RDI for dara-CyBorD	RDI for CyBorD	Kilde
Daratumumab (subkutan)	0,969	-	ANDROMEDA
Bortezomib	0,929	0,951	ANDROMEDA
Cyclophosphamid	0,847	0,854	ANDROMEDA
Dexamethason	0,944	0,960	ANDROMEDA

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Medicinrådet udskifter disse lægemiddelpriser med sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). De anvendte lægemiddelpriser ses i Tabel 27.

**Tabel 27. Anvendte lægemiddelpriser i Medicinrådets analyse, SAIP (december 2022)**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Lægemiddelpris [DKK]	Reference
Daratumumab (subkutan)	1.800 mg	1 stk.	■	Amgros
Bortezomib	3,5 mg	1 stk.	■	Amgros
Cyclophosphamid	50 mg	100 stk.	■	Amgros
Dexamethason	4 mg/ml	10 x 1 ml	■	Amgros

Prisen er betinget af en anbefaling. Hvis dara-CyBorD ikke anbefales som standardbehandling, er prisen ■ DKK.



Ansøger har også inkluderet omkostninger til supplerende lægemidler. Ved behandling med dara-CyBorD er omkostninger for valaciclovir, zonat, dexamethason, montelukast, methylprednisolon og paracetamol inkluderet. Ved behandling med CyBorD er der inkluderet omkostninger til valaciclovir.

#### Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang i sin hovedanalyse.

### 3.4.2 Hospitalsomkostninger

#### 3.4.2.1 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til administration af lægemidlerne på hospitalerne. Ansøger anvender en DRG-takst på 1.617 DKK pr. lægemiddel, der administreres. Dette gælder for lægemidler, der administreres på hospitalet.

#### 3.4.2.2 Monitoreringsomkostninger og omkostninger til indlæggelser

Ansøger inkluderer omkostninger til monitorering og indlæggelser opdelt ift. hvilket helbredsstadie, patienterne befinder sig i. Frekvensen for hver hospitalsaktivitet er baseret på udtalelser fra et UK Delphi-panel. Ansøger forholder sig ikke til, hvorvidt disse estimater gør sig gældende i dansk klinisk praksis. De anvendte frekvenser for monitorering og indlæggelser ses i Tabel 28.

**Tabel 28. Anvendte frekvenser for monitorering og indlæggelser fordelt på de forskellige helbredsstadier i modellen**

	1. linje-behandling	Ingen behandling /dara-mono	2. linje-behandling	Organsvigt
Akutmodtagelse	30 %	6 %	25 %	31 %
Indlæggelse (> 24 timer)	20 %	7 %	28 %	35 %
Indlæggelse (< 24 timer)	25 %	14 %	17 %	20 %
Indlæggelse på intensivafdeling	4 %	2 %	2 %	4 %
Kontrol hos hæmatolog	100 %	100 %	100 %	100 %
Kontrol hos specialsygeplejerske	100 %	100 %	100 %	90 %
Kontrol hos nefrolog	55 %	55 %	55 %	59 %



	1. linje- behandling	Ingen behandling /dara-mono	2. linje- behandling	Organsvigt
Kontrol hos kardiolog	55 %	60 %	57 %	59 %

Estimaterne er baseret på vurderinger fra et UK Delphi-panel.

Ansøger inkluderer terminale omkostninger i analysen og anvender en enhedsomkostning på 88.051 DKK. Ansøger har ikke redegjort for, hvor estimatet stammer fra.

### Medicinerådets vurdering af hospitalsomkostninger

Medicinerådet ekskluderer terminale omkostninger i egen hovedanalyse for at undgå dobbelttælling, da ansøger anvender DRG-takster for monitorering og opfølgning af patienterne. DRG-taksterne bygger på gennemsnitlige omkostninger forbundet med behandlingsforløb, og terminale omkostninger forventes derfor at være inkluderet i disse takster. Medicinerådet anvender derudover ansøgers tilgang til estimering af hospitalsomkostninger, da de vurderes at have lille betydning for analysens resultat.

### 3.4.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger estimerer omkostninger relateret til behandling af bivirkninger. Som beskrevet i afsnit 3.3.2 inkluderer ansøger de bivirkninger af grad 3 eller mere, der har en frekvens på min. 5 % i en af behandlingsarmene i ANDROMEDA. Omkostningerne er inkluderet som en samlet omkostning i første cyklus. Ansøger antager, at alle bivirkninger, på nær hjertesvigt, bliver behandlet med et ambulant besøg. De anvendte frekvenser og enhedsomkostninger ses i Tabel 29.

**Tabel 29. Anvendte enhedsomkostninger og bivirkningsfrekvenser for dara-CyBorD og CyBorD**

Bivirkning	Dara-CyBorD i ANDROMEDA	CyBorD i ANDROMEDA	Enhedsomkostning	DRG 2022
Lymfopeni	13 %	10,1 %	1.645 DKK	08MA98
Neutropeni	5,2 %	2,7 %	1.645 DKK	08MA98
Lungebetændelse	8,3 %	4,3 %	1.645 DKK	08MA98
Diarré	5,7 %	3,7 %	1.645 DKK	08MA98
Ødem	3,1 %	5,9 %	1.645 DKK	08MA98
Hypokaliæmi	2,1 %	5,3 %	1.645 DKK	08MA98
Synkope	6,2 %	6,4 %	1.645 DKK	08MA98
Hjertesvigt	6,2 %	2,7 %	43.621 DKK	08MA12



### Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til estimering af bivirkningsomkostninger uden at undersøge omkostningerne yderligere, da de har minimal betydning for analysens resultat.

#### 3.4.4 Efterfølgende behandlinger

Ansøger inkluderer omkostninger til 2. linjebehandling. Ansøger antager, at alle patienter, der har modtaget dara-CyBorD, vil modtage lenalidomid i kombination med dexamethason som 2. linjebehandling. For patienter, der har modtaget CyBorD som 1. linjebehandling antager ansøger, at 25 % af patienterne vil modtage lenalidomid i kombination med dexamethason, og 75 % vil modtage daratumumab i kombination med bortezomib og dexamethason. Ansøger baserer disse antagelser på danske kliniske retningslinjer.

Ansøger antager, at patienter, der modtager lenalidomid + dexamethason i efterfølgende linje, får behandling i 6 cykler, mens patienter, der modtager daratumumab + bortezomib + dexamethason, modtager behandling i 8 cykler. Ansøger antager, at alle patienter får fuld dosis i 2. linjebehandling og anvender derfor en RDI på 1.

### Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Med udgangspunkt i nuværende klinisk praksis vurderer Medicinrådet, at næsten alle patienter, der modtager dara-CyBorD i 1. linje, vil modtage lenalidomid i kombination med dexamethason. Patienter behandlet med CyBorD i 1. linje vil modtage enten daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason (ca. 80 %), daratumumab som monoterapi (ca. 15 %) eller lenalidomid i kombination med dexamethason (ca. 5 %). Lenalidomid gives i reduceret dosis (10-15 mg), og Medicinrådet anvender en gennemsnitlig dosis på 12,5 mg i hovedanalysen. Lægemedelprisen for lenalidomid ses i Tabel 30.

**Tabel 30. Anvendte lægemiddelpriser i Medicinrådets analyse for efterfølgende behandling, SAIP (november 2022)**

Lægemiddel	Styrke	Pakning	Lægemiddelpris [DKK]	Reference
Lenalidomid	15 mg	21 stk.	■	Amgros

Medicinrådet vælger at se bort fra HDT som 2. linjebehandling, da Medicinrådet forventer, at denne ikke vil medføre forskelle mellem intervention og komparator. Medicinrådet bemærker desuden, at omkostningerne til 2. linjebehandling vil have stor betydning for analysens resultat, da omkostningen til daratumumab i 2. linje vil udgøre en væsentlig del af de samlede omkostninger i komparatorarmen. Omkostningen inkluderes, for at analysen skal afspejle den kliniske virkelighed bedst muligt, men Medicinrådet bemærker, at 2. linjebehandlingen ikke tilskrives nogen klinisk effekt i den sundhedsøkonomiske model. Derudover anvendes der ingen RDI for lægemidlerne i efterfølgende behandling, og ansøger antager derfor fuld dosis med daratumumab som



efterfølgende behandling for patienter i komparator-armen. Derfor medfører inklusion af omkostninger til daratumumab i 2. linje sandsynligvis en overestimering af omkostningseffektiviteten af daratumumab. Medicinrådet belyser dette i en følsomhedsanalyse, hvor omkostningerne til efterfølgende behandling sættes til at være ens for dara-CyBorD og CyBorD.

### 3.4.5 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patient- og transportomkostninger relateret til den aktive behandling på hospitalet. Ansøger anvender en enhedsomkostning på 179 DKK pr. patienttime og en enhedsomkostning på 100 DK for transportomkostninger pr. gang, patienten skal ind på hospitalet.

#### Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser i egen hovedanalyse.

## 3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer ift. ansøgers indsendte analyse. Væsentlige ændringer fremgår af Tabel 31.

**Tabel 31. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse**

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Datakilde til overlevelsesdata	Palladini et al.	ALchemy	Afsnit 3.2.3.3
Nytteværdi før progression	CR: 0,790 (der antages en forskel mellem CR og VGPR/PR/NR)	CR: 0,799 (der antages ingen forskel mellem responsgrupperne)	Afsnit 3.3.1
Terminale omkostninger	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 3.4.2
2. linjebehandling for CyBorD	75 % daratumumab + bortezomib + dexamethason 25 % lenalidomid + dexamethason	80 % daratumumab + lenalidomid + dexamethason 15 % daratumumab monoterapi 5 % lenalidomid + dexamethason	Afsnit 3.4.4



## 3.6 Resultater

### 3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Den grundlæggende antagelse i den sundhedsøkonomiske analyse er, at jo bedre respons en patient opnår med 1. linjebehandling, jo længere restlevetid vil patienten have. Dara-CyBorD medfører, at flere patienter opnår CR eller VGPR sammenlignet med CyBorD alene, og derved bliver den gennemsnitlige overlevelse for den fulde patientpopulation længere ved behandling med dara-CyBorD sammenlignet med CyBorD alene.

Medicinrådet estimerer, at ibrugtagning af dara-CyBorD vil resultere i inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY), når behandlingen sammenlignes med CyBorD alene.

De inkrementelle omkostninger estimeres at være ca. [REDACTED] DKK pr. patient, mens den inkrementelle QALY-gevinst estimeres at være ca. 1,4 QALYs. Det er særligt lægemiddelomkostningerne for daratumumab, som driver forskellen i omkostningerne mellem de to behandlingsregimer, mens det hovedsageligt er andelen af patienter, der opnår CR i dara-CyBorD-armen, der generer flere leveår sammenlignet med patienter i CyBorD-armen.

Patienter i CyBorD-armen får som udgangspunkt daratumumab i forbindelse med 2. linjebehandling. Disse omkostninger er derfor medregnet, men effekten af daratumumab på overlevelsen i 2. linje er ikke inkluderet i analysen, og det er ikke muligt at undersøge betydningen af dette for analysens resultat.

**Tabel 32. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal**

	Dara-CyBorD	CyBorD	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	302.135	246.611	55.524
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	59.559	40.385	19.174
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	7,2	5,6	1,7
<b>Totale QALY</b>	<b>5,5</b>	<b>4,1</b>	<b>1,4</b>

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår (ICER)      Beregnet med AIP: 462.750  
Beregnet med SAIP: [REDACTED]

Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)



Dara-CyBorD	CyBorD	Forskel
	Beregnet med AIP:	541.967
	Beregnet med SAIP:	■

### 3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

#### Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet udfører deterministiske følsomhedsanalyser for at undersøge betydningen af enkelte parametre for analysens resultat. Særligt valget om at basere overlevelsen i hver responsgruppe på baggrund af registerstudier vurderes at være usikker.

Medicinrådet præsenterer følsomhedsanalyser, hvor Palladini et al. anvendes med ansøgers valg af fordelinger til ekstrapolering. Derudover præsenterer Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor data fra EMN-registeret anvendes med de samme fordelinger til ekstrapolering.

Medicinrådets hovedanalyse baseres på data fra ALchemy, og Medicinrådet præsenterer følsomhedsanalyser af forskellige fordelinger, da det er usikkert, hvilken ekstrapolation der bedst afspejler patienternes restlevetid. Det er særligt betydende for patienter i CR og VGPR, hvor overlevelsen er bedst.

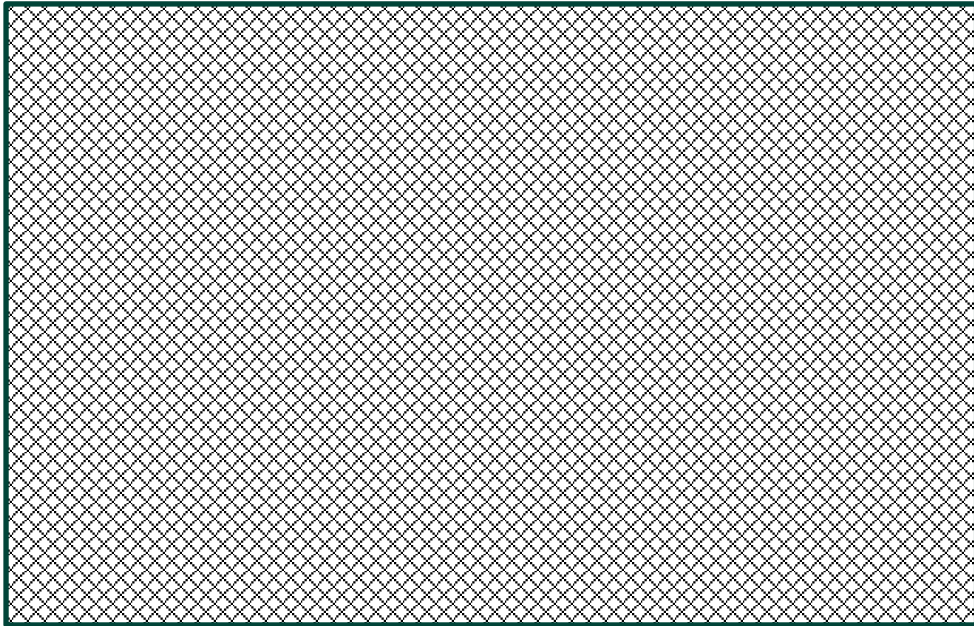
Medicinrådet præsenterer derudover en følsomhedsanalyse, hvor efterfølgende behandling ekskluderes fra analysen. Denne analyse vurderes at være relevant, da effekten af at give daratumumab i 2. linje til patienter i komparator-armen ikke bliver opfanget i analysen. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser kan ses i Tabel 33.



**Tabel 33. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK**

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (DKK per QALY) (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
<b>Resultatet af hovedanalysen</b>			1,4	■	■
Datakilde for overlevelsesdata	Palladini et al. anvendes til at estimere overlevelsen med ekstrapolerede kurver baseret på den eksponentielle fordeling (CR og VGPR) og Weibull (PR/NR).	Ansøgers tilgang.	2,6	■	■
Datakilde for overlevelsesdata	EMN23 anvendes til at estimere overlevelsen med ekstrapolerede kurver baseret på den eksponentielle fordeling (CR og VGPR) og Weibull (PR/NR).	Undersøge betydningen af valg af registerkilde.	1,7	■	■
Ekstrapolering af overlevelsen for CR og VGPR	Weibull anvendes til ekstrapolering af data fra ALchemy.	Det er usikkert, hvilken overlevelseskurve der bedst afspejler den forventede overlevelse, og fordelingen har et lignende statistisk fit på det observerede data (AIC).	1,6	■	■
Ekstrapolering af overlevelsen for CR og VGPR	Generaliseret gamma anvendes til ekstrapolering af data fra ALchemy.	Det er usikkert, hvilken overlevelseskurve der bedst afspejler den forventede overlevelse, og fordelingen har et lignende statistisk fit på det observerede data (AIC).	1,5	■	■
Efterfølgende behandling	Omkostninger til efterfølgende behandling ekskluderes.	Effekten af daratumumab i 2. linjebehandling er ikke opfanget i analysen, hvilket kan skabe et skævt billede af omkostningseffektiviteten. Omkostningerne ekskluderes for at undersøge betydningen for analysens resultat.	1,4	■	■





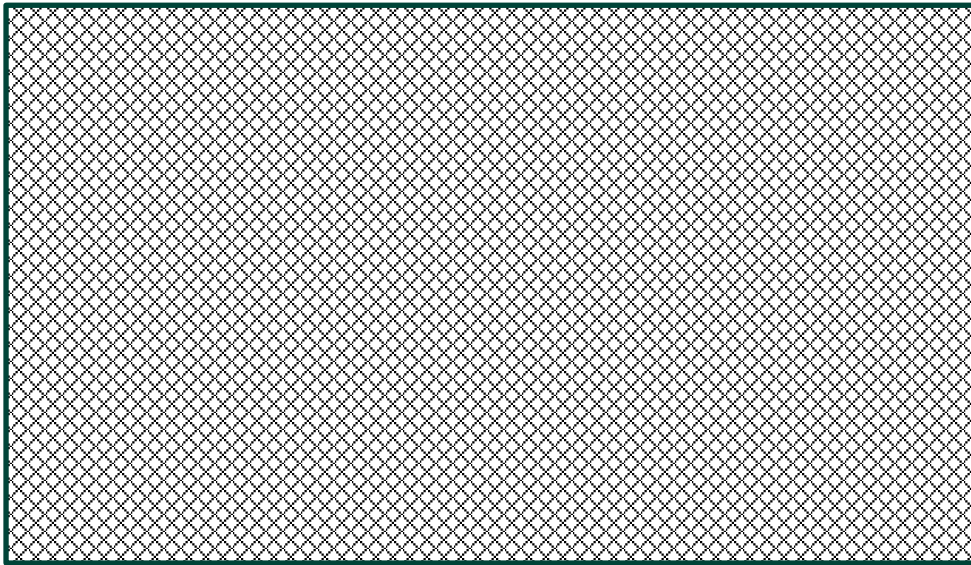
**Figur 8. Inkrementelle omkostninger som funktion af rabat på daratumumab i forhold til apotekets indkøbspris**

#### **Probabilistisk følsomhedsanalyse**

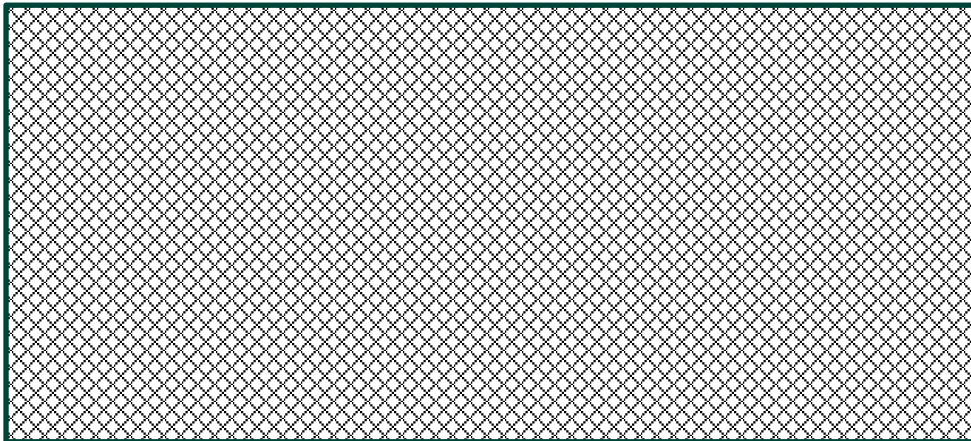
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimaterne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på en gang.

I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre som transitionssandsynligheder, nytteværdier og omkostninger. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i ansøgers ansøgning.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 9. Figur 10 præsenterer sandsynligheden for, at dara-CyBorD vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed per QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 9.



**Figur 9. Spredning af de enkelte simuleringer fra den probabilistiske følsomhedsanalyse i Medicinrådets hovedanalyse**



**Figur 10. Cost-effectiveness acceptability curve**

Langt størstedelen af simuleringerne falder i den nordøstlige kvadrant, hvilket indikerer, at dara-CyBorD er en dyrere men mere effektiv behandling sammenlignet med CyBorD alene. I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at den probabilistiske følsomhedsanalyse udelukkende afspejler usikkerheden i parameterestimerne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder relateret til fx valg af datakilde til overlevelsesdata for de tre responsgrupper, at modellens struktur låser patienterne i hver responsgruppe efter 6 behandlingscykler, eller at effekten af 2. linjebehandling med daratumumab for comparatorarmen ikke er opfanget i analysen. PSA'en skal derfor tolkes med forsigtighed.



## 4. Budgetkonsekvenser

### 4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at der er en incidens på 70 patienter årligt, hvoraf ca. 20 % vil være i for dårlig tilstand til at modtage behandling. På den baggrund estimerer ansøger, at der vil være 55 nydiagnosticerede patienter med AL amyloidose årligt, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med enten dara-CyBorD eller CyBorD alene. Ansøger antager, at 33/55 (60 %) vil blive behandlet med dara-CyBorD i år 1, hvorefter antallet af patienter vil stige til 45/55 (ca. 80 %) i år 4-5.

#### Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet vurderer, at det er rimeligt at antage, at der ca. vil være 70 nye patienter årligt, og at 55 af dem vil modtage dara-CyBorD ved en anbefaling. Dog anslår Medicinerådet, at de 55 patienter vil modtage behandlingen fra år 1 ved en anbefaling. Medicinerådets antagelser vedr. patientantal kan ses i Tabel 34.

Tabel 34. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Anbefales</b>					
Dara-CyBorD	55	55	55	55	55
CyBorD	15	15	15	15	15
<b>Anbefales ikke</b>					
Dara-CyBorD	0	0	0	0	0
CyBorD	70	70	70	70	70

### 4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af dara-CyBorD vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 35.

Tabel 35. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

## 5. Diskussion

Den kliniske effekt af dara-CyBorD ift. CyBorD alene er undersøgt i ét randomiseret fase III-studie (ANDROMEDA), som danner grundlag for denne vurdering. Studiet dokumenterer, at væsentlig flere patienter (ca. 53 % over for ca. 18 %) opnår komplet hæmatologisk respons, mens andelen, der opnår vældig godt partielt respons, er sammenlignelig (ca. 25 % over for ca. 31 %). Derudover dokumenterer studiet, at flere patienter opnår et kardielt respons (ca. 42 % over for ca. 22 %) og et renalt respons (ca. 53 % over for ca. 24 %).

Studiet har ikke tilstrækkelig opfølgningstid til at bestemme, om dara-CyBorD forlænger patienternes samlede overlevelse, og det er en betingelse for markedsføringstilladelsen, at virksomheden skal indsende endelige data for patienternes overlevelse i 2025. Ved det nuværende tilgængelige data cut-off er der registreret hhv. 27/195 (14 %) og 29/193 (15 %) dødsfald, hvoraf de fleste skyldtes hjertesrelaterede hændelser hos patienter, der havde påvirkning af hjertet inden studiestart. Patienternes helbredsrelaterede livskvalitet er undersøgt i studiet ved både EORTC QLQ-C30, SF36v2 og EQ 5D 5L. Der er dog kun komparative data, mens patienterne er i fortsat behandling med CyBorD (de første 6 måneder). Herefter er der alene data for patienterne behandlet med dara-CyBorD. Derfor er det ikke muligt at vurdere, om patienternes helbredsrelaterede livskvalitet forbedres ved behandling med dara-CyBorD.

På nuværende tidspunkt er det altså ikke dokumenteret, om dara-CyBorD medfører, at patienterne lever længere med deres sygdom, eller om patienterne opnår en forbedret livskvalitet, selvom alle biomarkører dokumenterbart påvirkes positivt. De vigtigste usikkerhedsaspekter er utilstrækkelig opfølgning for både overlevelsedata og livskvalitetsdata til at kunne vurdere hårde patientrelaterede endepunkter i stedet for biomarkørdata. Desuden er patienter med svær hjertesygdom (*Mayo clinic cardiac* stadiet IIIb eller NYHA-klasse IIIb-IV) eller svær nyresygdom (GFR < 20 ml/min) ekskluderet fra studiet. Disse udgør ca. 15-20 % af den forventede danske population og har en væsentlig højere forventet dødelighed end de inkluderede patienter, baseret på store registerstudier af amerikanske og europæiske patienter [2,6,13].

For patienter med AL amyloidose eksisterer en sammenhæng mellem opnåelse af hurtigt hæmatologisk respons (VGPR eller komplet respons), der er baseret på flere store registerstudier (se afsnit 1.4.1). Data indikerer således, at behandling med dara-CyBorD vil betyde, at patienterne lever længere, når man tager forskellene i responsrater i betragtning. Det er dog meget usikkert, hvor meget længere patienterne vil overleve ud fra de nuværende data. Denne usikkerhed har stor betydning for Medicinrådets vurdering af omkostningseffektiviteten af dara-CyBorD.



Ansøger har indsendt en cost-utility analyse, hvor udregningen af vundne leveår og dermed QALY-gevinsten er baseret på ekstrapolation af overlevelseskurver fra ét registerstudie (Palladini et al.), hvor patienternes overlevelse opgøres stratificeret ud fra graden af hæmatologisk respons efter 6 måneders behandling, uagtet hvilken behandling patienterne modtog. Palladini et al. rapporterer data fra 649 patienter i alt behandlet mellem 2002 og 2010, men kun 97 af disse opnåede komplet respons. Samtidig er den mediane opfølgningstid ca. 33 måneder, hvilket betyder, at der er indtruffet meget få dødsfald i patientgruppen, der opnåede komplet respons. Ekstrapolering af disse data medfører overlevelseskurver, der ikke er klinisk plausible ift. den forventede overlevelse for patienterne, og som heller ikke stemmer overens med tilgængelige overlevelsesdata fra andre registerstudier med længere opfølgning (ALchemy [12], Muchtar et al. [2]). Endelig medfører den ekstrapolerede kurve for overlevelse efter komplet respons, at risikoen for at dø bliver mindre end risikoen for at dø i den almene danske befolkning ca. 11 år efter respons på behandling, på et tidspunkt hvor der stadig vil være ca. 70 % i live af de komplette respondere. Dette stemmer ikke overens med en opgørelse af dødsfald for patienter med AL amyloidose tilknyttet Boston University Amyloidosis Center, der angiver, at 91 % af alle dødsfald i patientgruppen set over en periode fra 1980-2019 (1243 dødsfald) var relateret til sygdommen, mens det tilsvarende tal var 84 %, hvis man så isoleret på patienter behandlet fra 2010 og fremefter [3].

Valg af registerstudie til at modellere overlevelsen har stor betydning for den endelige QALY-gevinst og dermed ICER'en. I Medicinrådets hovedanalyse (hvor ALchemy lægges til grund) opnås en QALY-gevinst på ca. 1,4 QALY og en ICER på ca. [REDACTED] DKK per QALY. Hvis der i stedet tages udgangspunkt i Palladini et al. (som ansøger anvender i sin hovedanalyse) ændres QALY-gevinsten til ca. 2,6 QALY, hvilket medfører en ICER på ca. [REDACTED] DKK per QALY ([REDACTED] %).

Effekten af og omkostningerne til 2. linjebehandling bidrager til usikkerheden i den sundhedsøkonomiske model. I dansk klinisk praksis modtager de fleste patienter daratumumab enten som monoterapi eller i kombination med lenalidomid ved sygdomsrelaps. Daratumumab medfører hæmatologisk respons (minimum VGPR) i ca. halvdelen af patienter med tidligere behandlet AL amyloidose, iflg. et klinisk fase II-studie. Medicinrådet forventer, at dette vil forbedre overlevelsen i CyBorD-gruppen, hvilket ikke opfanges i ansøgers model, hvor overlevelsen udelukkende er påvirket af respons på 1. linjebehandlingen. Ansøger tillægger derimod omkostninger til 2. linjebehandling med daratumumab i CyBorD-gruppen, hvilket øger de samlede omkostninger for denne gruppe væsentligt. Derved udgør den direkte omkostning til daratumumab i 2. linjebehandling den absolut største selvstændige udgift til CyBorD-gruppen, uden at behandlingen antages at give en helbredseffekt. Da daratumumab anvendes som standardbehandling i dansk klinisk praksis, vurderer Medicinrådet, at det er relevant at medtage omkostningerne i den sundhedsøkonomiske model, men det medfører en skævhed, at der ikke samtidig modelleres en sundhedsmæssig gevinst ved behandlingen. Derfor udfører Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor omkostningerne til 2. linjebehandling ekskluderes. Dette ændrer ICER'en fra [REDACTED] DKK per QALY til ca. [REDACTED] DKK per QALY ([REDACTED] %).



## 6. Referencer

1. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020 [internet]. 2020. Tilgængelig fra: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
2. Muchtar E, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Dingli D, Leung N, et al. A Modern Primer on Light Chain Amyloidosis in 592 Patients With Mass Spectrometry-Verified Typing. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(3):472–83.
3. Staron A, Zheng L, Doros G, Connors LH, Mendelson LM, Joshi T, et al. Marked progress in AL amyloidosis survival: a 40-year longitudinal natural history study. *Blood Cancer J* [internet]. 2021;11(8):139. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34349108>
4. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):989–95.
5. Dansk Myelomatose Studiegruppe. AL amyloidose - Klinisk retningslinje. 2021.
6. Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P, Gillmore J, Foli A, Lachmann H, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood.* 2015;126(5):612–5.
7. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020 [internet]. 2020. Tilgængelig fra: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
8. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - DARZALEX. 2022.
9. Palladini G, Schönland SO, Sanchorawala V, Kumar S, Wechalekar A, Hegenbart U, et al. Clarification on the definition of complete haematologic response in light-chain (AL) amyloidosis. *Bd. 28, Amyloid.* Taylor and Francis Ltd.; 2021. s. 1–2.
10. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: Impact on survival outcomes. *Journal of Clinical Oncology.* 2012;30(36):4541–9.
11. Roussel M, Merlini G, Chevret S, Arnulf B, Stoppa AM, Perrot A, et al. A prospective phase 2 trial of daratumumab in patients with previously treated systemic light-chain amyloidosis. *Blood.* 2020;135(18):1531–40.
12. Ravichandran S, Cohen OC, Law S, Foard D, Fontana M, Martinez-Naharro A, et al. Impact of early response on outcomes in AL amyloidosis following treatment with frontline Bortezomib. *Blood Cancer J.* 2021;11(6).



13. Manwani R, Foard D, Mahmood S, Sachchithanatham S, Lane T, Quarta C, et al. Rapid hematologic responses improve outcomes in patients with very advanced (stage IIIb) cardiac immunoglobulin light chain amyloidosis. *Haematologica* [internet]. 2018;103(4):e165–8. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29305414>
14. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report - Darzalex [internet]. 2021. Tilgængelig fra: [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)
15. Inaugural Amyloidosis Forum Panelists, Lousada I. The Amyloidosis Forum: a public private partnership to advance drug development in AL amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis* [internet]. 2020;15(1):268. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32993758>
16. Kastritis E, Fotiou D, Theodorakakou F, Dialoupi I, Migkou M, Roussou M, et al. Timing and impact of a deep response in the outcome of patients with systemic light chain (AL) amyloidosis. *Amyloid*. 2021;28(1):3–11.
17. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(1):46–58.
18. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, Seldin D, Santhorawala V, Landau H, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia*. 2012;26(11):2317–25.
19. Sidana S, Dispenzieri A, Murray DL, Go RS, Buadi FK, Lacy MQ, et al. Revisiting complete response in light chain amyloidosis. *Leukemia*. 2020;34(5):1472–5.
20. Muchtar E, Gertz MA, Lacy MQ, Leung N, Buadi FK, Dingli D, et al. Refining amyloid complete hematological response: Quantitative serum free light chains superior to ratio. *Am J Hematol*. 2020;95(11):1280–7.
21. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, Granzow M, Benner A, Seckinger A, et al. Translocation t(11;14) is associated with adverse outcome in patients with newly diagnosed AL amyloidosis when treated with bortezomib-based regimens. *J Clin Oncol*. 2015;33(12):1371–8.
22. Barrett CD, Dobos K, Liedtke M, Tuzovic M, Haddad F, Kobayashi Y, et al. A Changing Landscape of Mortality for Systemic Light Chain Amyloidosis. *JACC Heart Fail*. 2019;7(11):958–66.
23. Palladini G, Schönland S, Merlini G, Milani P, Jaccard A, Bridoux F, et al. First Glimpse on Real-World Efficacy Outcomes for 2000 Patients with Systemic Light Chain Amyloidosis in Europe: A Retrospective Observational Multicenter Study By the European Myeloma Network. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):50–1.
24. Bayliss M, McCausland KL, Guthrie SD, White MK. The burden of amyloid light chain amyloidosis on health-related quality of life. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):1–10.



25. Eckhert EK, Witteles R, Kaufman G, Lafayette R, Arai S, Schrier S, et al. Graded Cardiac Response Correlates with Relapse and Survival in AL Amyloidosis. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):4486–4486.
26. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, Kimmich C, Foli A, Ho AD, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood*. 2014;124(15):2325–32.
27. Milani P, Basset M, Nuvolone M, Benigna F, Rodigari L, Lavatelli F, et al. Indicators of profound hematologic response in AL amyloidosis: complete response remains the goal of therapy. *Blood Cancer J*. 2020;10(8):90.
28. Sanchorawala V, Palladini G, Minnema MC, Jaccard A, Lee HC, Gibbs SD, et al. Health-Related Quality of Life in Patients with AL Amyloidosis Treated with Daratumumab, Bortezomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone: Results from the Phase 3 Andromeda Study. *Blood* [internet]. 2020;136(Supplement 1):37–40. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-139438>
29. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, Kimmich C, Foli A, Ho AD, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood*. 2014;124(15):2325–32.
30. Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P, Gillmore J, Foli A, Lachmann H, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood*. 2015;126(5):612–5.
31. Sidana S, Milani P, Binder M, Basset M, Tandon N, Foli A, et al. A validated composite organ and hematologic response model for early assessment of treatment outcomes in light chain amyloidosis. *Blood Cancer J*. 2020;10(4).
32. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;19(4):579–91.
33. Emin A, Rogers CA, Banner NR, Steering Group UCTA. Quality of life of advanced chronic heart failure: medical care, mechanical circulatory support and transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(2):269–73.
34. Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K, Webster AC. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. *PLoS Med*. 2012;9(9):e1001307.
35. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6(1):84.
36. Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O’Toole A, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8(1):50.





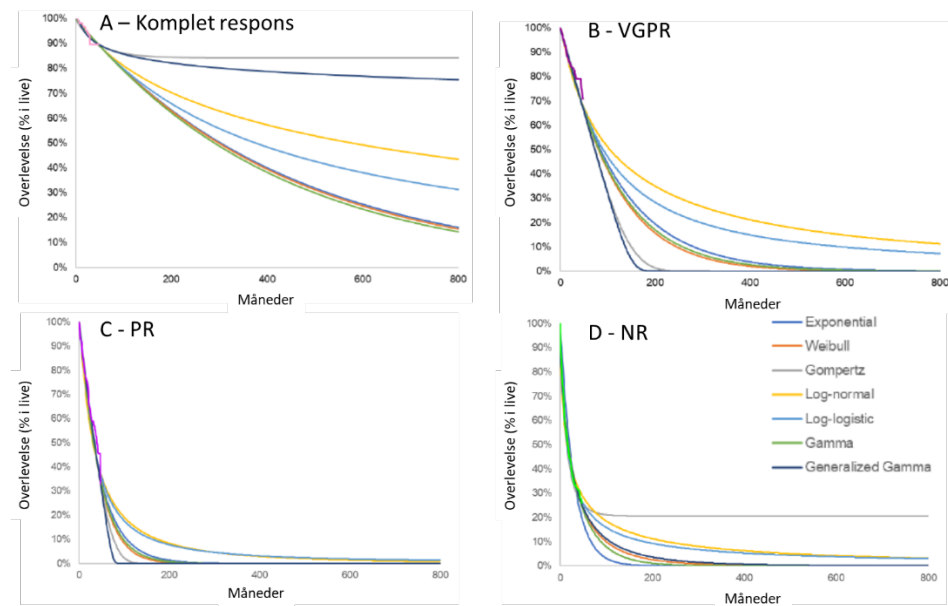
37. Stein EM, Yang M, Guerin A, Gao W, Galebach P, Xiang CQ, et al. Assessing utility values for treatment-related health states of acute myeloid leukemia in the United States. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):193.
38. Brown RE, Hutton J, Burrell A. Cost Effectiveness of Treatment Options in Advanced Breast Cancer in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2001;19(11):1091–102.
39. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D Scores for the United Kingdom. *Medical Decision Making*. 2011;31(6):800–4.



## 7. Bilag

### 7.1 Ansøgers tilgang til estimering af restlevetid for responsgrupperne CR, VGPR og PR/NR

Figur 11 viser ansøgers valg af ekstrapolerede overlevelseskurver til estimeringen af restlevetiden for hver responsgruppe.



**Figur 11. Kaplan-Meier-data og ekstrapolerede overlevelseskurver pba. data fra Palladini et al. opdelt efter hæmatologisk respons efter 6 måneders behandling. Komplet respons (A), vældig godt partielt repons (B), partielt respons (C) og intet respons (D).**

Ansøger har valgt den eksponentielle funktion til at ekstrapolere overlevelsen for patienter med CR (Figur 11A) og patienter med VGPR (Figur 11B). Ansøger begrundet dette med, at den eksponentielle funktion har det bedste statistiske fit til de observerede data for begge kurver. Samtidig vurderer ansøger, at det resulterer i en klinisk plausibel overlevelsesfunktion for patienter med VGPR. Ansøger fremhæver dog, at ingen af ekstrapoleringerne for patienter med CR i sig selv er klinisk plausible, da den mest konservative ekstrapolering angiver, at ca. 35 % af patienterne stadig er i live efter 35 år, hvorved patienternes gennemsnitlige overlevelse ville overstige den almene befolknings overlevelse betragteligt.

For patienter med enten PR (Figur 11C) eller NR (Figur 11D) er valget af ekstrapoleringsfunktion hovedsageligt drevet af kurven for NR. Ansøger kombinerer responsgrupperne PR og NR til én, da ansøger argumenterer for, at de to responsgrupper vil have samme efterfølgende behandlingsforløb. Ansøger tager udgangspunkt i overlevelseskurven for NR. Ansøger vurderer, at Weibull-funktionen har det bedste statistiske fit og samtidig resulterer i en klinisk plausibel overlevelse. Ansøger vælger at anvende Weibull-funktionen til at ekstrapolere overlevelsen for patienter med PR for at



skabe konsistens mellem de to kurver. De to kurver fusioneres og vægtes ift. fordelingen af patienter, der opnåede hhv. PR og NR i ANDROMEDA (32 % PR og 68 % NR ifølge individuelle patientdata fra ANDROMEDA).



## 8. Sammensætning af fagudvalg

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende knoglemarvskræft (myelomatose)

#### Formand

Ulf Christian Frølund  
*Overlæge*

#### Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Sjælland

#### Medlemmer

Kasper Røikjær Jensen  
*Afdelingslæge*

Region Nordjylland

Anja Klostergaard  
*Konstitueret overlæge*

Region Midtjylland

Charlotte Toftmann Hansen  
*Overlæge*

Region Syddanmark

Carsten Helleberg  
*Overlæge*

Region Hovedstaden

Anne Kærsgaard Mylin  
*Overlæge*

Dansk Myelomatose Studiegruppe

Jennifer Anna Fey Andresen  
*Farmaceut*

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Tonny Studsgaard Petersen  
*Overlæge, klinisk lektor*

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Carsten Levin  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter

Lisbeth Egeskov  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter

#### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
Dampfærgevej 21-23, 3. sal  
2100 København Ø  
+45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



## 9. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.1	24. januar 2024	Anbefalingen blev revurderet på baggrund af ny pris på rådsmødet den 24. januar 2024. Rådet fandt ikke anledning til at ændre anbefalingen.
1.0	25. januar 2023	Godkendt af Medicinrådet.

**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

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