

# Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason til behandling af patienter med knoglemarvskræft, der tidligere har modtaget mindst én behandling

*Vers. 1.1*



# Bilagsoversigt

1. Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering vedrørende isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason til behandling af 2. linje knoglemarvskræft, version 1.0
2. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason
3. Medicinrådets vurdering vedrørende isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason til behandling af 2. linje knoglemarvskræft, version 1.1
4. Ansøgers endelige ansøgning vedr. isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason
5. Ansøgers tekniske dokument til den sundhedsøkonomiske ansøgning
6. Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason til behandling af 2. linje knoglemarvskræft, version 1.1

# Medicinrådets sundheds- økonomiske afrapportering

## Isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason

*Patienter med knoglemarvskræft, som tidligere  
har fået mindst en behandling*



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner. Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling, og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

## Dokumentets formål

Den sundhedsøkonomiske analyse indeholder Medicinrådets vurdering af de inkrementelle omkostninger pr. patient og budgetkonsekvenserne ved anbefaling. Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet efter *Metodevejledning for omkostningsanalyse af nye lægemidler og indikationsudvidelser i hospitalsektoren*.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	20. april 2022
Dokumentnummer	138874
Versionsnummer	1.0

©Medicinrådet, 2022  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 21. april 2022



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Begreber og forkortelser.....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Konklusion.....</b>	<b>4</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>4</b>
3.1	Patientpopulation .....	4
3.1.1	Komparator .....	5
<b>4.</b>	<b>Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse .....</b>	<b>5</b>
4.1	Antagelser og forudsætninger for modellen .....	5
4.1.1	Modelbeskrivelse .....	6
4.1.2	Modelantagelser og -beskrivelse .....	7
4.1.3	Analyseperspektiv .....	14
4.2	Omkostninger .....	14
4.2.1	Lægemiddelomkostninger .....	15
4.2.2	Hospitalsomkostninger .....	16
4.2.3	Efterfølgende behandling .....	19
4.2.4	Patientomkostninger .....	20
4.3	Følsomhedsanalyser .....	21
4.4	Opsummering af basisantagelser.....	23
<b>5.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>24</b>
5.1	Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse.....	24
5.1.1	Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser .....	25
<b>6.</b>	<b>Budgetkonsekvenser .....</b>	<b>27</b>
6.1	Estimat af patientantal og markedsandel.....	27
6.2	Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse.....	29
<b>7.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>30</b>
<b>8.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>31</b>
<b>9.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>32</b>
<b>10.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>33</b>
10.1	Resultatet af ansøgers hovedanalyse .....	33
10.2	Resultatet af ansøgers budgetkonsekvensanalyse .....	34



# 1. Begreber og forkortelser

<b>AIP</b>	Apotekernes indkøbspris
<b>CarDex</b>	Carfilzomib i kombination med dexamethason
<b>DaraBorDex</b>	Daratumumab i kombination med bortezomib og dexamethason
<b>DaraLenDex</b>	Daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason
<b>DKK</b>	Danske kroner
<b>DRG</b>	Diagnose Relaterede Grupper
<b>EloLenDex</b>	Elotuzumab i kombination med lenalidomid og dexamethason
<b>HR</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>IsaCarDex</b>	Isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason
<b>IxaLenDex</b>	Ixazomib i kombination med lenalidomid og dexamethason
<b>KM-data</b>	Kaplan-Meier data
<b>MAIC</b>	<i>Matching-adjusted indirect comparison</i>
<b>NMA</b>	Netværks-metaanalyse
<b>OS</b>	<i>Overall survival</i>
<b>PFS</b>	<i>Progression free survival</i>
<b>PomBorDex</b>	Pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason
<b>SAIP</b>	Sygehusapotekernes indkøbspris



## 2. Konklusion

### Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

I det scenarie, Medicinrådet mener er mest sandsynligt, er de inkrementelle omkostninger for IsaCarDex ca. [REDACTED], [REDACTED] og [REDACTED] DKK pr. patient, når der sammenlignes med hhv. DaraLendex, DaraBorDex og CarDex. Når analysen er udført med apotekernes indkøbspris (AIP), er de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 5,6 mio., 4,9 mio. og 5,0 mio. DKK pr. patient.

De inkrementelle omkostninger er i høj grad drevet af lægemiddelomkostningerne til isatuximab og carfilzomib, og siden både intervention og komparatorer gives til progression, har antagelser, der vedrører progressionsfri overlevelse og behandlingsslængde, stor betydning i modellen. Disse parametre er samtidig forbundet med usikkerhed.

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af IsaCarDex som mulig standardbehandling vil være ca. [REDACTED], [REDACTED] og [REDACTED] DKK i det femte år efter en anbefaling, når der sammenlignes med hhv. DaraLenDex, DaraBorDex og CarDex. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne hhv. ca. 75,7 mio. DKK, 211,9 mio. DKK og 49,8 mio. DKK i det femte år.

## 3. Introduktion

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason (IsaCarDex) som mulig standardbehandling på danske hospitaler til knoglemarvskræftpatienter, der tidligere har fået mindst en behandling.

Analysen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Sanofi. Medicinrådet modtog ansøgningen den 28. september 2022.

### 3.1 Patientpopulation

Knoglemarvskræft er den næst hyppigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark, hvor i alt ca. 2.300 patienter anslås at leve med sygdommen [1]. Der diagnosticeres ca. 380 behandlingskrævende patienter om året i Danmark, og medianalder ved diagnose er ca. 71 år [2]. Risikoen for at få knoglemarvskræft stiger med alderen og forekommer lidt hyppigere hos mænd end hos kvinder [1]. Yderligere information om sygdomsområdet kan findes i Medicinrådets vurderingsrapport.



### 3.1.1 Komparator

Medicinrådet har vurderet den kliniske værdi af IsaCarDex på baggrund af følgende kliniske spørgsmål:

*Klinisk spørgsmål 1:*

Hvilken værdi har IsaCarDex sammenlignet med daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason (DaraLenDex) for patienter med myelomatose, som tidligere har modtaget en behandling?

*Klinisk spørgsmål 2:*

Hvilken værdi har IsaCarDex sammenlignet med daratumumab i kombination med bortezomib og dexamethason (DaraBorDex) for patienter med myelomatose, som tidligere har modtaget en behandling?

*Klinisk spørgsmål 3:*

Hvilken værdi har IsaCarDex sammenlignet med carfilzomib i kombination med dexamethason (CarDex) for patienter med myelomatose, som tidligere har modtaget en behandling?

## 4. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse

I sin ansøgning har ansøger indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, der består af en omkostningsanalyse og en budgetkonsekvensanalyse. I omkostningsanalysen estimeres de inkrementelle omkostninger pr. patient for IsaCarDex sammenlignet med de tre komparatorer defineret i klinisk spørgsmål 1-3. Medicinrådet vurderer nedenfor den sundhedsøkonomiske analyse, som ansøger har indsendt.

### 4.1 Antagelser og forudsætninger for modellen

Sammenligningen med komparatorerne i den sundhedsøkonomiske model er lavet på baggrund af studierne IKEMA, POLLUX, CASTOR og ENDEAVOR[3–6]. Alle fire studier var randomiserede multicenter, open-label fase 3-studier. IKEMA sammenlignede effekt og sikkerhed af behandling med IsaCarDex overfor CarDex, mens POLLUX sammenlignede DaraLenDex overfor LenDex. CASTOR sammenlignede DaraBorDex overfor BorDex, mens ENDEAVOR sammenlignede CarDex overfor BorDex.

Studierne CASTOR og POLLUX er anvendt i analysen, da der på nuværende tidspunkt ikke foreligger nogle studier, der sammenligner IsaCarDex direkte overfor komparatorerne DaraLenDex og DaraBorDex. Der er derfor på basis af disse studier lavet indirekte sammenligninger for at estimere effekt af IsaCarDex overfor disse komparatorer. Til at estimere effekt af IsaCarDex overfor DaraLenDex har ansøger foretaget en netværks-





metaanalyse (NMA), mens effekten af IsaCarDex overfor DaraBorDex er estimeret gennem en MAIC-analyse.

Yderligere information om de indirekte analyser foretaget af ansøger kan findes i Medicinrådets vurderingsrapport.

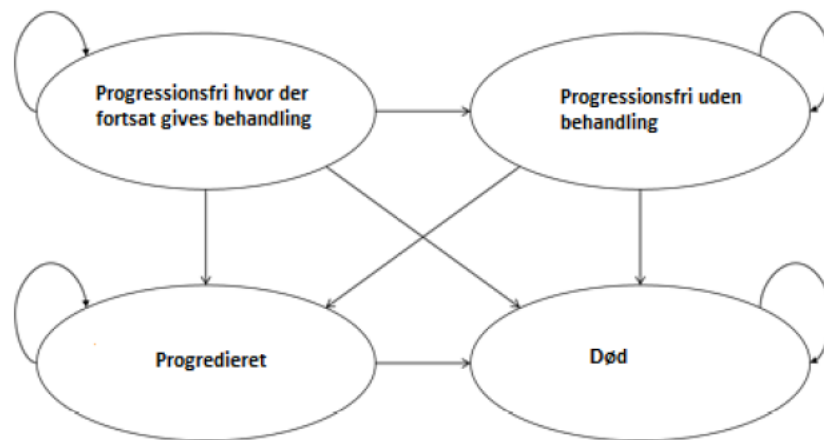
#### 4.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en *partitioned survival model* til at estimere omkostningerne forbundet med behandlingen med IsaCarDex. Modellen indeholder en række sygdomsstadier, som patienterne skifter mellem i takt med sygdomsprogression. Ansøgers model består af fire stadier: *progressionsfri overlevelse med fortsat behandling*, *progressionsfri overlevelse uden fortsat behandling*, *post-progression* og stadiet *død*. Se Figur 1 for de forskellige sygdomsstadier, og hvordan patienten kan bevæge sig mellem dem.

Alle patienter starter i sygdomsstadiet *progressionsfri med fortsat behandling*, hvorfra deres bevægelse gennem modellen bestemmes ud fra ekstrapoleret *time-to-event-data*. I klinisk spørgsmål 1 estimeres patientens tid i progressionsfri overlevelse med og uden behandling ud fra MAIC-analysen, der tager udgangspunkt i PFS-data fra studierne IKEMA og POLLUX. Patientens tid i progressionsfri overlevelse i klinisk spørgsmål 2 er baseret på PFS-data fra de kliniske studier IKEMA, CASTOR og ENDEAVOR, mens patientens tid i progressionsfri overlevelse i klinisk spørgsmål 3 er baseret på PFS-data fra IKEMA.

Fra progressionsfri overlevelse med og uden fortsat behandling kan patienten bevæge sig videre til stadiet *progredieret* og til stadiet *død*. Tiden, patienterne befinder sig i *progredieret* stadiet, estimeres ud fra PFS- og OS-data fra de førnævnte studier, som den andel af patienter, der hverken er progressionsfri eller døde. Fra *progredieret* kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie *død*. Andelen af patienter i dette stadie bliver estimeret ud fra OS-data.

Modellen har en cykluslængde på 1 uge, hvilket ansøger argumenterer er passende, da dette afspejler doseringshyppigheden for en stor del af lægemidlerne, der indgår i modellen. Der er anvendt en tidshorisont på 10 år.



Figur 1. Beskrivelse af modelstrukturen i omkostningsanalysen

#### Medicinerådets vurdering af ansøgers model

Medicinerådet accepterer ansøgers model, men ændrer tidshorisonten til 15 år for at sikre, at alle forskelle i omkostninger er afspejlet i modellen.

*Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang vedr. ansøgers model.*

#### 4.1.2 Modelantagelser og -beskrivelse

##### Progressionsfri- og samlet overlevelse, IsaCarDex vs. DaraLenDex (klinisk spørgsmål 1)

Som beskrevet i 4.1.1 estimeres forskelle i effekt mellem IsaCarDex og DaraLenDex for PFS og OS ved brug af en MAIC-analyse, der tog udgangspunkt i studierne IKEMA og POLLUX. I ansøgers analyse blev der observeret centrale forskelle imellem de to studiepopulationer. Som følge deraf blev et antal patienter fra IKEMA ekskluderet fra analysen, således at IKEMAs studiepopulation, der indgik i MAIC-analysen, opfyldte inklusionskriterierne anvendt i POLLUX. Der blev derefter foretaget en vægtning af individuelle patienter i IKEMA-populationen for at matche de to studiepopulationer på basis af patientkarakteristika, hvorefter en *Hazard Ratio* (HR) kunne estimeres ved brug af en *Cox proportional hazards model*. Den estimerede HR samt konfidensintervaller fremgår af Tabel 1.

Tabel 1. Estimeret HR for IsaCarDex versus DaraLenDex ved MAIC-analyse

	Hazard Ratio (HR)	Konfidensinterval (95 %)
PFS	■	■
OS	■	■



**Progressionsfri- og samlet overlevelse, IsaCarDex vs. DaraBorDex (klinisk spørgsmål 2)**  
**Fejl! Et bogmærke kan ikke henvise til sig selv.** viser den relative behandlingseffekt på PFS og OS i klinisk spørgsmål 2, IsaCarDex overfor DaraBorDex, som der blev estimeret i ansøgers netværks-metaanalyse. Yderligere information om netværks-metaanalysen kan findes i Medicinrådets vurderingsrapport.

**Tabel 2. Estimeret HR for IsaCarDex versus DaraBorDex ved netværks-metaanalyse**

	Hazard Ratio (HR)	Konfidensinterval (95 %)
PFS	[REDACTED]	[REDACTED]
OS	[REDACTED]	[REDACTED]

**Progressionsfri- og samlet overlevelse, IsaCarDex vs. CarDex (klinisk spørgsmål 3)**  
I klinisk spørgsmål 3, IsaCarDex overfor CarDex, modellerer ansøger tiden i de forskellige stadier ved at anvende Kaplan-Meier data (KM-data) for PFS og OS observeret i IKEMA, der ekstrapoleres ved brug af parametriske funktioner. Dette er nødvendigt, da opfølgningen i de anvendte studier er kortere end den anvendte tidshorisont i modellen.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



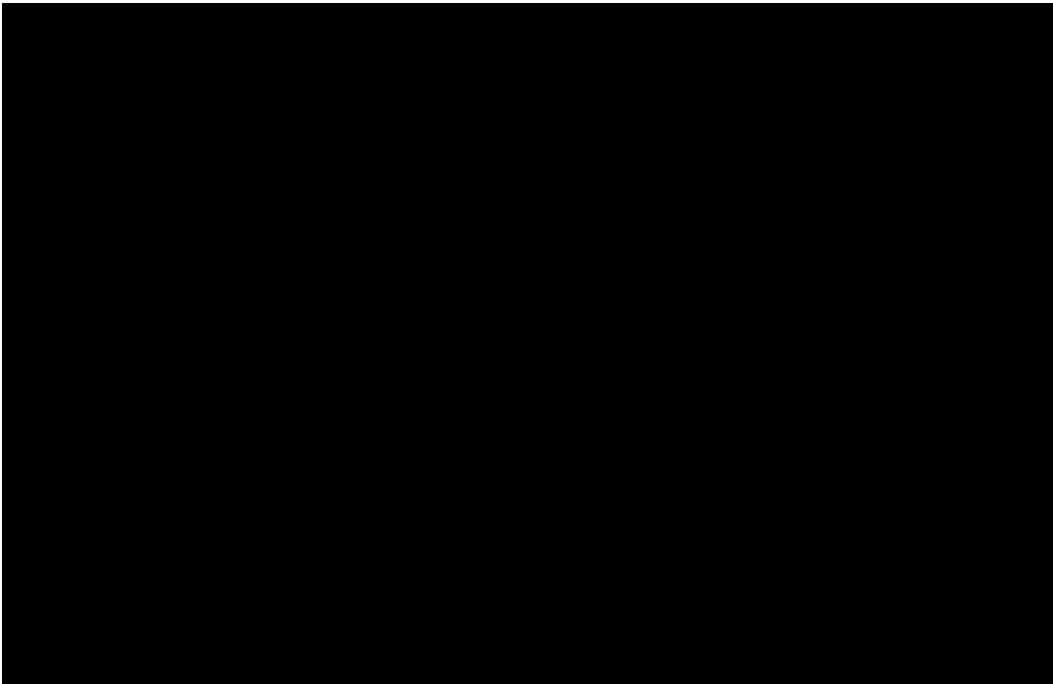
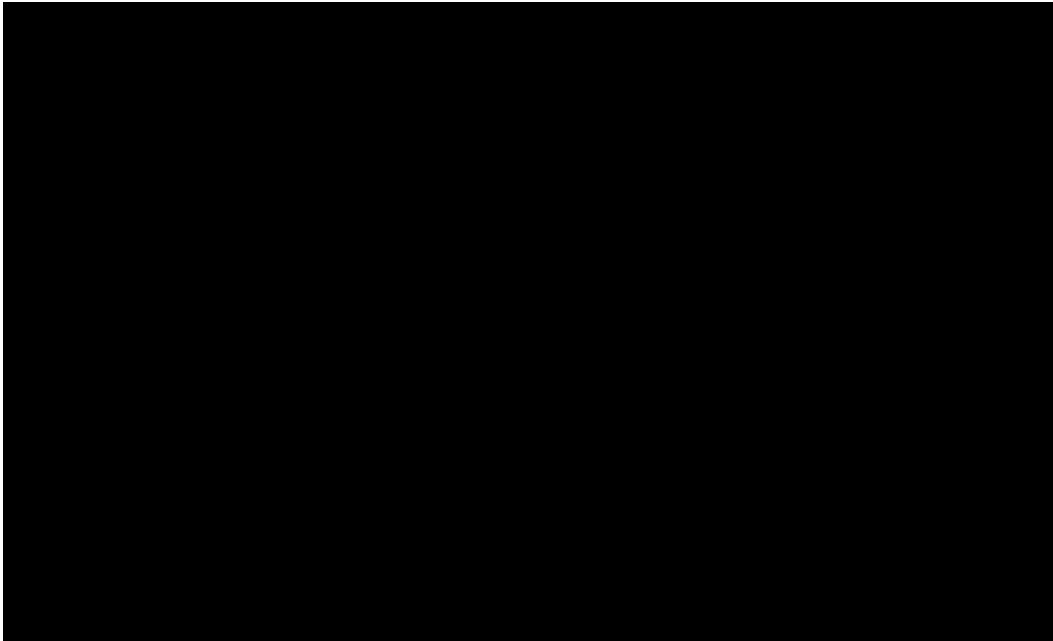
### **Behandlingsvarighed**

Behandlingslængden i modellen for de forskellige behandlingsregimer svarer til tiden tilbragt i stadiet *progressionsfri med fortsat behandling*. Alle behandlingsregimer inkluderet i den sundhedsøkonomiske model gives til progression, eller til det vurderes, at patienten ikke kan fortsætte behandling som følge af bivirkninger eller uønsket toksicitet. Det har ikke været muligt for ansøger at finde tilstrækkeligt data på behandlingslængde med DaraLenDex og DaraBorDex. Ansøger har som følge deraf i den indsendte analyse sat gennemsnitlig behandlingslængde for disse til at være af samme længde som den gennemsnitlige progressionsfri overlevelse observeret i CASTOR og POLLUX, hvilket implicit er en antagelse om, at der ikke forekommer frafald på disse behandlinger som følge af bivirkninger eller uønsket toksicitet.

Det er dog muligt i modellen at ændre dette, således at behandlingslængderne for DaraLenDex og DaraBorDex antages at følge behandlingslængden for IsaCarDex, hvor der korrigeres for forskelle i estimeret progressionsfri overlevelse, og dermed behandlingslængde, mellem de tre behandlingsregimer.

For behandling med IsaCarDex og CarDex har ansøger modelleret behandlingsvarighed på basis af KM-data fra IKEMA på progressionsfri overlevelse, hvor der fortsat gives behandling, som ligeledes ekstrapoleres ved brug af en parametrisk funktion. Ved anvendelse af studiedata for behandlingsvarighed og dertilhørende parametrisk ekstrapolering kan den gennemsnitlige behandlingsvarighed estimeres i modellen – altså tiden tilbragt i stadiet progressionsfri med fortsat behandling.





**Medicinrådets vurdering af ansøgers modelantagelser**

Som beskrevet i Medicinrådets vurderingsrapport, er der usikkerheder forbundet med NMA- og MAIC-analysen, der danner grundlaget for at estimere forskelle i PFS og OS mellem IsaCarDex og komparatorerne DaraLenDex og DaraBorDex. Medicinrådet præsenterer derfor følsomhedsanalyser, hvor de øvre og nedre grænser af konfidensintervallerne for de estimerede *Hazard Ratios* anvendes i den sundhedsøkonomiske model.



For komparatorerne DaraLenDex og DaraBorDex finder Medicinrådet det ikke rimeligt, at behandlingslængden sættes lig PFS, da studierne CASTOR og POLLUX viste, at der netop forekom frafald som følge af bivirkninger og uønsket toksicitet. Som følge deraf anvendes behandlingslængden fundet for IsaCarDex til at estimere behandlingslængden for DaraLenDex og DaraBorDex, hvor behandlingslængden justeres for forskelle i den estimerede progressionsfri overlevelse. Fagudvalget finder dette rimeligt, da frafald af behandling med IsaCarDex, som følge af bivirkninger, forventes at være af samme omfang som frafaldet ved behandling med DaraLenDex eller DaraBorDex, både i relation til antal patienter, der falder fra, og tidspunkt i behandlingsforløbet, hvor de falder fra. Denne ændring vurderes at have stor betydning for analysens resultat. Estimerterne for den deraf afledte gennemsnitlige OS, PFS og behandlingsvarighed er præsenteret i Tabel 4.

Det vurderes af fagudvalget, at [REDACTED] for IsaCarDex potentielt overestimerer antallet af langtidsoverlevende, når patienternes alder og sygdomstilstand tages i betragtning. Medicinrådet vælger alligevel at anvende [REDACTED] til ekstrapolering af samlet overlevelse for IsaCarDex, [REDACTED]. Det skyldes, at valg af [REDACTED] eller [REDACTED] til ekstrapolation af samlet overlevelse vil indebære, at PFS-kurven ligger højere end OS-kurven i slutningen af modellens tidshorisont. At Medicinrådet vælger at anvende [REDACTED]-kurven, til trods for en vurdering om at den potentielt overestimerer samlet overlevelse, skal ses i lyset af, at kurven for samlet overlevelse har mindre betydning for analysens resultat, siden de inkrementelle omkostninger hovedsageligt drives af tiden, patienten tilbringer i progressionsfri overlevelse på behandling. Yderligere vurderer fagudvalget, at den gennemsnitlige samlede overlevelse i modellen, der fås ved anvendelse af [REDACTED]-kurven, er rimelig.

Medicinrådet accepterer ansøgers valg af den [REDACTED] fordeling til at ekstrapolere PFS for IsaCarDex, men vælger at anvende [REDACTED] fordelingen til at ekstrapolere behandlingslængderne. At [REDACTED] fordelingen vælges, sker som følge af den kliniske plausibilitet, hvor *PFS*-kurven og kurven for *PFS med fortsat behandling* konvergerer mod hinanden i slutningen af modellens tidshorisont. Dette vurderes som mere plausibelt, da det må forventes, at de patienter, som fortsat er progressionsfri i slutningen af modellens tidshorisont, netop er de patienter, der fortsat modtager behandling. Såfremt den [REDACTED] fordeling vælges for *PFS* såvel som *PFS med fortsat behandling*, er dette ikke tilfældet. Denne ændring vurderes at have stor betydning for analysens resultat. KM-data og ekstrapoleringskurver for IsaCarDex, der anvendes i Medicinrådets hovedanalyse, fremgår af [REDACTED].



[Redacted text]

[Redacted text]

For CarDex vælger Medicinrådet ikke at estimere behandlingslængde, progressionsfri- og samlet overlevelse ved brug af separate overlevelseskurver. I stedet anvendes IsaCarDex-kurven, hvor der justeres for forskelle ved brug af de estimerede *hazard ratios* fra IKEMA-studiet. Baggrunden for dette valg er, at de ekstrapoleringskurver, hvor *PFS*-kurven og kurven *for PFS med fortsat behandling* konvergerer mod hinanden i løbet af modellens tidshorisont, resulterer i, at *PFS*-kurven vil ligge under kurven for *PFS med fortsat behandling* hen imod slutningen af modellens tidshorisont. Et sådant forløb er ikke plausibelt, siden det implicerer, at antallet af progressionsfri overlevende på behandling skulle overstige det samlede antal af progressionsfri overlevende.

En forudsætning for at modellere behandlingslængde, progressionsfri- og samlet overlevelse af CarDex efter denne metode er en antagelse om proportionelle *hazards* mellem IsaCarDex og CarDex. Antagelsen om proportionelle *hazards* afvises ikke ved Schoenfelds test og plot af Schoenfelds residualer [Redacted text]

**Tabel 3. Hazard ratio for IsaCarDex versus CarDex (Kilde: IKEMA)**

Parameter	Hazard Ratio (HR)	Konfidensinterval (95%)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





De deraf afledte estimater for gennemsnitlig OS, PFS og behandlingsvarighed i den sundhedsøkonomiske model er præsenteret i Tabel 4.

**Tabel 4. Gennemsnitlig tid i behandling, tid til progression og samlet overlevelse i Medicinrådets hovedanalyse**

Behandling	Behandlingsvarighed [år]	PFS [år]	OS [år]
IsaCarDex	3,54	4,07	5,72
DaraLenDex	1,40	2,04	3,37
DaraBorDex	3,22	3,78	5,55
CarDex	1,86	2,37	5,30

Medicinrådet vælger at anvende den [redacted], fremfor den [redacted] til at ekstrapolere PFS, hvor patienterne fortsat modtager behandling med IsaCarDex. Antagelsen om, at behandlingslængde på DaraBorDex og DaraLenDex er lig PFS, ændres således, at behandlingslængderne af disse modelleres ud fra behandlingslængden på IsaCarDex, men hvor der justeres for forskelle i den estimerede PFS.

#### 4.1.3 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv til sin analyse. Analysen har en tidshorisont på 10 år.

Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 3,5 % pr. år.

#### Medicinrådets vurdering af ansøgers analyseperspektiv

Medicinrådet ændrer tidshorisonten til 15 år for sikre, at alle forskelle mellem IsaCarDex og de tre komparatorer bliver belyst.

Medicinrådet accepterer ansøgers valg vedr. analyseperspektiv, men ændrer tidshorisonten fra 10 til 15 år.

## 4.2 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser for omkostningerne i den sundhedsøkonomiske analyse. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger og patientomkostninger.

Omkostningerne er cyklusbestemt, hvilket betyder, at omkostningerne påregnes for hver cyklus, patienten befinder sig i et givet stadie.



#### 4.2.1 Lægemeddelomkostninger

Ansøger har, jf. *Metodevejledning for omkostningsanalyser af nye lægemidler og indikationer i hospitalssektoren*, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Lægemedlerne dosering er, jf. Medicinrådets protokol og de relative dosisintensiteter, baseret på de kliniske studier IKEMA, CASTOR og POLLUX. I ansøgers indsendte analyse er spild medregnet, hvor der afrundes til nærmeste hætteglas.

Patienternes gennemsnitlige vægt og overfladeareal er sat til hhv. 73,4 kg og 1,84 m<sup>2</sup> baseret på *Medicinrådets behandlingsvejledning for knoglemarvskræft*.

Det antages i modellen, at 5 % af patienterne, der behandles med daratumumab, vil få administreret lægemidlet intravenøst, mens de resterende vil modtage lægemidlet subkutant.

#### Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. lægemiddelomkostninger

Medicinrådet har udskiftet AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 5.

**Tabel 5. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (marts 2022)**

Lægemeddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Bortezomib	2,5 mg/ml	1,4 ml	██████	Amgros
Carfilzomib	10 Mg	1 stk.	██████	Amgros
Daratumumab	1800 mg	1 stk.	██████	Amgros
Daratumumab	20 mg/ml	5 ml	██████	Amgros
Dexamethason	40 mg	10 stk. (blister)	██████	Amgros
Isatuximab	20 mg/ml	25 ml	██████	Amgros
Lenalidomid	25 mg	21 stk. (blister)	██████	Amgros

Baseret på fagudvalgets vurderinger, ændres andelen, der modtager daratumumab intravenøst til 0 %, og andelen, der modtager lægemidlet subkutant, sættes til 100 %. Ligeledes ændres dosisintensiteten for en række af lægemidlerne baseret på udtalelser fra fagudvalget. Daratumumab og Isatuximab ændres fra hhv. 99,2 % og ██████ til at være 100 % i begge tilfælde, mens lenalidomid og dexamethason ændres fra 100 % til 65 % i begge tilfælde. Ændringen af dosisintensitet for lenalidomid og dexamethason forventes at have lille betydning. De anvendte dosisintensiteter kan findes i Tabel 6.



**Table 6. Relativ dosisintensitet anvendt i omkostningsanalysen.**

Behandlingsregime	Lægemiddel	RDI %	Kilde
IsaCarDex	Isatuximab	100	Fagudvalg
IsaCarDex	Carfilzomib	█	IKEMA
IsaCarDex	Dexamethason	65	Fagudvalg
CarDex	Carfilzomib	█	IKEMA
CarDex	Dexamethason	65	Fagudvalg
DaraBorDex	Daratumumab	100	Fagudvalg
DaraBorDex	Bortezomib	86,50	CASTOR
DaraBorDex	Dexamethason	65	Fagudvalg
DaraLenDex	Daratumumab	100	Fagudvalg
DaraLenDex	Lenalidomid	65	Fagudvalg
DaraLenDex	Dexamethason	65	Fagudvalg

*Medicinerådet accepterer ansøgers valg vedr. lægemiddelomkostninger, men ændrer de anvendte dosisintensiteter for isatuximab, daratumumab, lenalidomid og dexamethason. Andelen, der modtager daratumumab subkutant, ændres fra 95 % til 100 %.*

#### **4.2.2 Hospitalsomkostninger**

For hospitalsomkostninger har ansøger inkluderet omkostninger til administration, monitorering, efterfølgende behandling og patientomkostninger.

##### **Administrationsomkostninger**

Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger for IsaCarDex, CarDex, DaraBorDex og DaraLenDex i form af DRG-takster. Der anvendes DRG-taksten for et ambulante besøg, hver gang en patient skal have administreret en intravenøs behandling.

##### **Medicinerådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger**

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang til estimering af administrationsomkostninger. Anvendte enhedsomkostninger kan ses i Tabel 7.

**Table 7. Omkostninger til lægemiddeladministration**

	Enhedsomkostning [DKK]	Kode	Kilde
Intravenøs injektion	3.235	17MA98/MC17	DRG-2021



*Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang vedr. administrationsomkostninger.*

#### Monitoreringsomkostning

Ansøger antager, at monitorering af patienter i behandling er omfattet af DRG-taksterne for administration. For patienter, der ikke er i behandling, ikke-progredierede såvel som progredierede, antager ansøger, at patienter er til monitorering én gang månedligt, hvor der foretages en 20 minutters samtale med en læge. Enhedsomkostningen for denne er fastsat ved brug af Medicinerådets enhedsomkostninger.

Omkostninger til blodprøver har ansøger baseret på Rigshospitalets metodeliste samt kliniske retningslinjer for diagnostik og opfølgning af myelomatose [7,8].

#### Medicinerådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. monitoreringsomkostninger

Medicinerådet accepterer ansøgers antagelser vedr. monitoreringsomkostninger. Dog ændres frekvensen af besøg for patienter, der ikke er i behandling, til at ske hver 3. måned baseret på fagudvalgets vurdering. Enhedsomkostningen ændres ligeledes til at være 3.353 DKK baseret på DRG-taksten for et ambulant besøg (DRG 01MA98).

*Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang vedr. monitoreringsomkostninger. Frekvens af monitoreringsbesøg for patienter, der ikke er i behandling, ændres fra 1 gang månedligt til hver 3. måned, og der anvendes DRG-takst til at estimere enhedsomkostningen for monitoreringsbesøg.*

#### Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet bivirkningsomkostninger for bivirkninger af grad 3+. Frekvens af bivirkninger er baseret på de rapporterede bivirkningsrater fra studierne IKEMA, CASTOR og POLLUX. Ressourcerne brugt i forbindelse med de forskellige bivirkninger har ansøger baseret på DRG 2021.

#### Medicinerådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. bivirkningsomkostninger

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang til estimering af bivirkningsomkostninger. Det vurderes dog af fagudvalget, at bivirkningerne træthed, lymfopeni og insomni ikke vil være associeret med ekstra behandlingsomkostninger. Omkostningen forbundet med disse sættes derfor til nul i Medicinerådets hovedanalyse. Denne ændring vurderes at have lille betydning for analysens resultat. Bivirkningsfrekvenser kan ses i Tabel 8 og anvendte takster i Tabel 9.

**Tabel 8. Rapporterede bivirkningsfrekvenser ved behandling**

	IsaCarDex [%]	DaraLenDex [%]	DaraBorDex [%]	CarDex [%]
Hypertension	20,00 %	6,60 %	6,60 %	19,70 %
Dyspnø	5,00 %	4,20 %	3,70 %	0,80 %
Insomni	5,00 %	1,40 %	0,80 %	2,50 %
Pneumoni	21,00 %	12,00 %	9,90 %	12,30 %



	IsaCarDex [%]	DaraLenDex [%]	DaraBorDex [%]	CarDex [%]
Trombocytopeni	30,00 %	13,80 %	45,70 %	8,20 %
Neutropeni	19,00 %	54,10 %	13,60 %	0,00 %
Anæmi	22,00 %	15,50 %	15,20 %	0,00 %
Lymfopeni	0,00 %	5,30 %	9,90 %	0,00 %
Træthed	3,00 %	6,40 %	4,90 %	0,80 %
Perifer sensorisk neuropati	0,00 %	0,00 %	4,50 %	0,00 %
Diarré	3,00 %	7,10 %	3,70 %	2,50 %
Reaktion efter infusion	0,60 %	0,60 %	8,60 %	0,00 %

**Tabel 9. Enhedsomkostninger for bivirkninger anvendt i Medicinrådets hovedanalyse**

Bivirkning	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Hypertension	1.153	DRG 2021, 05MA98: MDC05 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: D1109: Essentiel hypertension
Dyspnø	1.732	DRG 2021, 04MA98: MDC04 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DR060: Dyspnø
Insomni	0	Fagudvalg
Pneumoni	1.732	DRG 2021, 04MA98: MDC04 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DJ189: Pneumoni UNS
Trombocytopeni	3.114	DRG 2021, 16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DD696: Trombocytopeni UNS
Neutropeni	3.114	DRG 2021, 16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DD709: Neutropeni UNS
Anæmi	3.114	DRG 2021, 16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DD592: Hæmolytisk ikke-autoimmun anæmi forårsaget af lægemiddel
Lymfopeni	0	Fagudvalg



Bivirkning	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Træthed	0	Fagudvalg
Perifer sensorisk neuropati	3.353	DRG 2021, 01MA98: MDC01 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DG900: Idiopatisk perifer autonom neuropati
Diarré	5.130	DRG 2021, 06MA11: Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag., Diagnosis: DK529B: Ikke-infektøs diarré UNS
Reaktion ved infusion	3.114	DRG 2021, 16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DT808: Anden komplikation efter infusion, transfusion eller injektion

*Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang vedr. bivirkningsomkostninger, men sætter omkostninger ved bivirkningerne insomni, lymfopeni og træthed til 0 DKK.*

#### 4.2.3 Efterfølgende behandling

Ansøger inkluderer omkostninger til efterfølgende behandling, da OS forventes at afspejle både effekten af 2. linjebehandling, samt effekten af de efterfølgende behandlinger. Lægemidler, der anvendes i efterfølgende behandlinger, er baseret på data fra IKEMA, hvor det antages, at patienter, der behandles med DaraLenDex og DaraBorDex, vil modtage samme efterfølgende behandling, som de patienter, der behandles med IsaCarDex. Behandlingsvarighed antages at have en median på 9 måneder baseret på et studie, der undersøger risiko for progression og overlevelse for knoglemarvskræftpatienter, der progredierer efter immunmodulerende behandling [9]. Omkostninger til efterfølgende behandling indgår som en engangsomkostning i modellen.

#### Medicinerådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. efterfølgende behandling

Fagudvalget vurderer, at ansøgers valg af efterfølgende behandlingslinjer ikke afspejler dansk klinisk praksis, hvorfor dette ændres i den sundhedsøkonomiske model. En oversigt over patienternes fordeling på behandlingsregimer i efterfølgende behandling, der anvendes i Medicinerådets hovedanalyse, fremgår af Tabel 10.

Den sundhedsøkonomiske model tager ikke højde for, at behandlingsregimerne, der anvendes i 2L, kan medføre potentielle forskelle i andelen af patienter, der overgår til efterfølgende behandlingslinjer som følge af forskelle i samlet overlevelse, da der ikke foreligger tilstrækkeligt data til at estimere disse forskelle.



**Tabel 10. Fordeling i behandlingsregimer for patienter, der overgår til efterfølgende behandling, betinget af behandling, der gives i 2L**

	2L IsaCarDex	2L DaraBorDex (klinisk spm. 1)	2L DaraLenDex (klinisk spm. 2)	2L CarDex (klinisk spm. 3)
IxaLenDex (3L)	7 %			7 %
PomDex (3L)	73 %	45 %	45 %	73 %
ElolenDex (3L)	7 %			7 %
PomBorDex (3L)	13 %	10 %	10 %	13 %
CarDex (3L)		45 %	45 %	

Medicinrådet har udskiftet AIP for lægemiddelpriser til efterfølgende behandling med SAIP, se Tabel 11.

**Tabel 11. Anvendte lægemiddelpriser for efterfølgende behandling, SAIP (marts 2022)**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Pomalidomid	4 mg	21 stk. (blister)	████████	Amgros
Ixazomib	4 mg	3 stk. (blister)	████████	Amgros
Elotuzumab	400 mg	1 stk.	████████	Amgros

*Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. efterfølgende behandling, men ændrer behandlingsregimerne, der anvendes.*

#### 4.2.4 Patientomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 179 DKK pr. time og transportomkostninger på 98,56 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

For lægemidler, der gives intravenøst eller subkutant, har ansøger estimeret tidsforbrug pr. administration af de enkelte lægemidler (se Tabel 12). Dette tidsforbrug indgår i estimeringen af patienttid i forbindelse med administration af den pågældende behandling. Patienttid i forbindelse med monitoreringsbesøg estimeres til at være 60 minutter.



**Tabel 12. Estimeret tidsforbrug pr. administration**

Behandling	Tidsforbrug pr. administration	Kommentar
Isatuximab	120 min	Baseret på produktresumé
Bortezomib	15 min	Antagelse baseret på estimeret tid for subkutan administration
Carfilzomib	15 min	Antagelse baseret på estimeret tid for subkutan administration
Daratumumab IV	180 min	Baseret på produktresumé
Lenalidomid	0 min.	Ingen administrationstid, da i lægemiddel gives i tabletform
Dexamethason	0 min.	Ingen administrationstid, da i lægemiddel gives i tabletform

#### **Medicinerådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. patientomkostninger**

Medicinerådet accepterer ansøgers estimerede patienttid. Det bemærkes dog af fagudvalget, at carfilzomib gives intravenøst i dansk klinisk praksis, og at administrationstiden for denne er omkring 30 minutter. Yderligere påpeger fagudvalget, at patienter er til observation i seks timer efter første administration af isatuximab og daratumumab. At der ikke tages højde for dette i modellen accepteres dog, da indflydelsen på resultatet er minimal.

*Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang vedr. patientomkostninger.*

### **4.3 Følsomhedsanalyser**

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen og de økonomiske konsekvenser af at justere de parametre, der er usikre.

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Disse følsomhedsanalyser består af ændret tidshorizont anvendt i modellen, ekskludering af omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer, ekskludering af spild, samt valg af alternative ekstrapoleringskurver for behandlingens længde, progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse. Der foretages ligeledes følsomhedsanalyser, hvor overlevelseskurverne for behandlingens længde, progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse ikke modelleres individuelt for IsaCarDex og CarDex.





### Medicinrådets vurdering af ansøgers valg af følsomhedsanalyser

Medicinrådet vælger at præsentere en række af ansøgers følsomhedsanalyser, hvor alternative ekstrapoleringskurver anvendes. Yderligere vælger Medicinrådet at præsentere en følsomhedsanalyse, hvor øvre og nedre grænse af konfidensintervallerne fra NMA- og MAIC-analysen anvendes i den sundhedsøkonomiske model (se afsnit 4.1.2). Følsomhedsanalyserne, der præsenteres i Medicinrådets hovedanalyse, fremgår af Tabel 13.

**Tabel 13. Følsomhedsanalyser og beskrivelse**

Følsomhedsanalyse	Baggrund
Følsomhedsanalyse 1 – Nedre grænse af MAIC-analysens konfidensintervaller anvendes som HR for behandlingsvarighed, PFS og OS i sammenligningen mellem IsaCarDex og DaraLenDex	Belysning af MAIC-analysens statistiske usikkerhed og dennes implikationer for resultatet
Følsomhedsanalyse 2 – Øvre grænse af MAIC-analysens konfidensintervaller anvendes som HR for behandlingsvarighed, PFS og OS i sammenligningen mellem IsaCarDex og DaraLenDex	Belysning af MAIC-analysens statistiske usikkerhed og dennes implikationer for resultatet
Følsomhedsanalyse 3 – Nedre grænse af netværks-metaanalysens konfidensintervaller anvendes som HR for behandlingsvarighed, PFS og OS i sammenligningen mellem IsaCarDex og DaraBorDex	Belysning af netværks-metaanalysens statistiske usikkerhed og dennes implikationer for resultatet
Følsomhedsanalyse 4 – Øvre grænse af netværks-metaanalysens konfidensintervaller anvendes som HR for PFS og OS i sammenligningen mellem IsaCarDex og DaraBorDex	Belysning af netværks-metaanalysens statistiske usikkerhed og dennes implikationer for resultatet
Følsomhedsanalyse 5 – Anvendelse af den [redacted] ekstrapoleringskurve til modellering af behandlingslængde for IsaCarDex	Usikkerhed omkring den faktiske behandlingslængde og belysning af betydningen for resultatet
Følsomhedsanalyse 6 – Anvendelse af den [redacted] ekstrapoleringskurve til modellering af behandlingslængde for IsaCarDex	Usikkerhed omkring den faktiske behandlingslængde og belysning af betydningen for resultatet
Følsomhedsanalyse 7 – Anvendelse af den [redacted] ekstrapoleringskurve til modellering af progressionsfri overlevelse for IsaCarDex	Usikkerhed omkring den faktiske progressionsfri overlevelse og belysning af betydningen for resultatet



Følsomhedsanalyse	Baggrund
Følsomhedsanalyse 8 – Anvendelse af den [redacted] til modellering af samlet overlevelse for IsaCarDex og CarDex	Usikkerhed omkring den faktiske samlede overlevelse og belysning af betydningen for resultatet
Følsomhedsanalyse 10 – Andel der modtager daratumumab intravenøst ændres fra 0 % til 100 %	Belysning af betydning for resultatet hvis daratumumab gives intravenøst fremfor den nuværende kliniske praksis hvor subkutant anvendes.
Følsomhedsanalyse 11 – Hazard ratio mellem IsaCarDex og DaraLenDex sættes til 1	Fagudvalg vurderer at IsaCarDex er et ligeværdigt behandlingsalternativ til DaraLenDex

#### 4.4 Opsummering af basisantagelser

I Tabel 14 opsummeres ændringerne foretaget i Medicinrådets hovedanalyse.

**Tabel 14. Opsummering af ændringer i Medicinrådets hovedanalyse**

Basisantagelser	Ansøger	Medicinrådet
Tidshorisont	10 år	15 år
Behandlingslængde af DaraLenDex og DaraBorDex	Antages at være lig PFS	Antages at være lig behandlingslængde for IsaCarDex (justeret for forskelle i PFS)
Parametrisk funktion for PFS med fortsat behandling med IsaCarDex	[redacted]	[redacted]
Modellering af behandlingslængde, samlet- og progressionsfri overlevelse for CarDex	Individuel kurve	Modelleres ud fra IsaCarDex kurve med justering for forskelle i <i>hazard</i>
Andel af patienter i behandling med daratumumab, hvor lægemidlet administreres intravenøst fremfor subkutant.	5 %	0 %
Frekvens af monitoreringsbesøg for patienter, der ikke er i behandling	Månedligt	Hver 3. måned
Enhedsomkostning for monitoreringsbesøg	Medicinrådets enhedsomkostninger	DRG-takst for ambulant besøg



Basisantagelser	Ansøger	Medicinrådet
Efterfølgende behandling	Baseret på IKEMA	Baseret på fagudvalgets vurdering

## 5. Resultater

### 5.1 Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådets hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse med undtagelse af de ændringer, der fremgår af Tabel 14.

I klinisk spørgsmål 1, hvor der sammenlignes med DaraLenDex, bliver den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient ca. [REDACTED] DKK i Medicinrådets hovedanalyse. I klinisk spørgsmål 2, hvor der sammenlignes med DaraBorDex, bliver den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient ca. [REDACTED] DKK i Medicinrådets hovedanalyse. I klinisk spørgsmål 3, hvor der sammenlignes med CarDex, bliver den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient ca. [REDACTED] DKK i Medicinrådets hovedanalyse.

Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient hhv. 5,5 mio. DKK, 5,0 mio. DKK og 4,9 mio. DKK.

Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 15, Tabel 16 og Tabel 17.

**Tabel 15. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med DaraLenDex (klinisk spørgsmål 1) DKK, diskonterede tal**

	IsaCarDex	DaraLenDex	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	910.161	135.385	774.776
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	54.385	6.280	48.105
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



**Tabel 16. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med DaraBorDex (klinisk spørgsmål 2) DKK, diskonterede tal**

	IsaCarDex	DaraBorDex	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger			
Hospitalsomkostninger	910.161	288.453	621.707
Efterfølgende behandling			
Patientomkostninger	54.385	11.169	43.216
<b>Totale omkostninger</b>			

**Tabel 17. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med CarDex (klinisk spørgsmål 3) DKK, diskonterede tal**

	IsaCarDex	DaraBorDex	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger			
Hospitalsomkostninger	910.161	547.924	362.236
Efterfølgende behandling			
Patientomkostninger	54.385	14.635	39.750
<b>Totale omkostninger</b>			

### 5.1.1 Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser

Ved samme antagelser som i Medicinrådets hovedanalyse for meromkostninger har Medicinrådet udført en følsomhedsanalyse på parametrene listet i Tabel 18.

**Tabel 18. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK**

Scenarie	Inkrementelle omkostninger
Resultatet af hovedanalysen	
Følsomhedsanalyse 1 – Nedre grænse af MAIC-analysens konfidensintervaller anvendes som HR for behandlingsvarighed,	



Scenarie	Inkrementelle omkostninger
PFS og OS i sammenligningen mellem IsaCarDex og DaraLenDex	
Følsomhedsanalyse 2 – Øvre grænse af MAIC-analysens konfidensintervaller anvendes som HR for behandlingsvarighed, PFS og OS i sammenligningen mellem IsaCarDex og DaraLenDex	[Redacted]
Følsomhedsanalyse 3 – Nedre grænse af netværks-metaanalysens konfidensintervaller anvendes som HR for behandlingsvarighed, PFS og OS i sammenligningen mellem IsaCarDex og DaraBorDex	[Redacted]
Følsomhedsanalyse 4 – Øvre grænse af netværks-metaanalysens konfidensintervaller anvendes som HR for PFS og OS i sammenligningen mellem IsaCarDex og DaraBorDex	[Redacted]
Følsomhedsanalyse 5 – Anvendelse af den eksponentielle ekstrapoleringskurve til modellering af behandlingsslængde for IsaCarDex	[Redacted]
Følsomhedsanalyse 6 – Anvendelse af den generaliserede gamma ekstrapoleringskurve til modellering af behandlingsslængde for IsaCarDex	[Redacted]
Følsomhedsanalyse 7 – Anvendelse af den generaliserede gamma ekstrapoleringskurve til modellering af progressionsfri overlevelse for IsaCarDex	[Redacted]
Følsomhedsanalyse 8 – Anvendelse af den eksponentielle ekstrapoleringskurve til modellering af samlet overlevelse for IsaCarDex og CarDex	[Redacted]
Følsomhedsanalyse 9 – Anvendelse af den generaliserede	[Redacted]



Scenarie	Inkrementelle omkostninger
gamma ekstrapoleringskurve til modellering af samlet overlevelse for IsaCarDex og CarDex	
Følsomhedsanalyse 10 – Andel der modtager daratumumab intravenøst ændres fra 0 % til 100 %	
Følsomhedsanalyse 11 – Hazard ratio mellem IsaCarDex og DaraLenDex sættes til 1	

## 6. Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne pr. år er baseret på antagelsen om, at IsaCarDex vil blive anbefalet som mulig standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- IsaCarDex bliver anbefalet som mulig standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler.
- IsaCarDex bliver ikke anbefalet som mulig standardbehandling.

Budgetkonsekvenserne udgør forskellen mellem de samlede omkostninger i de to scenarier.

### 6.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Baseret på Medicinrådets protokol har ansøger antaget, at der årligt vil være 320 nye patienter, der starter 2. linje behandling. Af denne patientpopulation antages det, at 80 % vil være lenalidomid-naive (256 patienter), som er patientpopulationen adresseret i klinisk spørgsmål 1, mens 15 % vil være lenalidomid-refraktære (48 patienter), som er den relevante patientpopulation for klinisk spørgsmål 2. De resterende 5 % antages at være både lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante og er populationen beskrevet i klinisk spørgsmål 3 (16 patienter).

I tilfælde af en anbefaling af IsaCarDex antages det, at 10 % af de lenalidomid-naive patienter vil overgå til at blive behandlet med IsaCarDex fremfor DaraLenDex. For de lenalidomid-refraktære patienter estimeres det, at 50 % af patienterne vil overgå til behandling med IsaCarDex i det første år efter anbefaling, mens det vil være 90 % i det femte år efter anbefaling. Såfremt IsaCarDex anbefales, estimeres det at være 100 % af patienterne, som både er bortezomib-intolerante og lenalidomid-refraktære, der overgår til denne behandling i det første- og efterfølgende år.



### Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Baseret på Medicinerådets protokol ændres antallet af patienter, der er kandidater til behandling med IsaCarDex, således at der årligt er 216 lenalidomid-naive patienter, 86 lenalidomid-refraktære patienter og 20 patienter, der er både bortezomib-intolerante og lenalidomid-refraktære. Markedsoptaget af IsaCarDex estimeret af ansøger accepteres af Medicinerådet og anvendes i hovedanalysen. Estimeret antal nye patienter årligt fremgår af Tabel 19, Tabel 20 og Tabel 21 for de respektive patientpopulationer.

**Tabel 19. Medicinerådets estimat af antal nye lenalidomid-naive patienter pr. år (klinisk spørgsmål 1)**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Anbefales</b>					
IsaCarDex	22	22	22	22	22
DaraLenDex	193	193	193	193	193
<b>Anbefales ikke</b>					
IsaCarDex	0	0	0	0	0
DaraLenDex	215	215	215	215	215

**Tabel 20. Medicinerådets estimat af antal nye lenalidomid-refraktære patienter pr. år (klinisk spørgsmål 2)**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Anbefales</b>					
IsaCarDex	43	51	60	68	77
DaraBorDex	43	34	26	17	9
<b>Anbefales ikke</b>					
IsaCarDex	0	0	0	0	0
DaraBorDex	85	85	85	85	85

**Tabel 21. Medicinerådets estimat af antal nye bortezomib-intolerante og lenalidomid-refraktære patienter pr. år (klinisk spørgsmål 3)**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Anbefales</b>					



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
IsaCarDex	16	16	16	16	16
CarDex	0	0	0	0	0
<b>Anbefales ikke</b>					
IsaCarDex	0	0	0	0	0
CarDex	16	16	16	16	16

## 6.2 Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af IsaCarDex vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i det femte år efter en anbefaling ved sammenligning med DaraLenDex, mens budgetkonsekvenserne vil være ca. [REDACTED] DKK, når der sammenlignes med DaraBorDex. I tilfælde af en anbefaling for patientpopulationen, hvor CarDex i dag anvendes, vil budgetkonsekvenserne i det femte år være ca. [REDACTED] DKK. Resultatet er præsenteret i Tabel 22. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne hhv. ca. 75,7 mio. DKK, 211,9 mio. DKK og 49,83 mio. DKK i år 5.

**Tabel 22. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser ved sammenligning med DaraLenDex (klinisk spørgsmål 1), 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]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Tabel 23. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser ved sammenligning med DaraBorDex (klinisk spørgsmål 2), 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]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]





**Tabel 24. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser ved sammenligning med CarDex (klinisk spørgsmål 3), mio. DKK, ikke-diskonterede tal.**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	██████	██████	██████	██████	██████
Anbefales ikke	██████	██████	██████	██████	██████
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	██████	██████	██████	██████	██████

## 7. Diskussion

De inkrementelle omkostninger forbundet med anvendelse af IsaCarDex er for alle tre komparatorer hovedsageligt drevet af forskelle i lægemiddelomkostninger. Den estimerede behandlingstid for de pågældende lægemidler har derfor stor betydning for resultatet. Dette belyses særligt i følsomhedsanalyse 5 og 6, hvor de inkrementelle omkostninger ændrer sig betragteligt ved anvendelse af alternative ekstrapoleringskurver for behandlingstid. Valget af at bruge en ████████ fordeling til at ekstrapolere data for behandlingstid i hovedanalysen beroede på, at denne kurve havde de mest klinisk plausible implikationer for sammenhængen mellem fortsat at være på behandling og risikoen for at progrediere (se afsnit 4.1.2), men siden der fortsat kan være usikkerhed omkring den faktiske behandlingstid af IsaCarDex, bør de føromtalte følsomhedsanalyser tillægges opmærksomhed som følge af deres betydning for resultatet.

Som beskrevet i Medicinrådets vurderingsrapport og i afsnit 4.1.2 er der visse usikkerheder associeret med MAIC- og netværks-metaanalysen, der anvendes til at estimere *hazard ratios* i klinisk spørgsmål 1 og 2 (DaraLenDex og DaraBorDex). Denne usikkerhed afspejles også i størrelsen af de respektive konfidensintervaller for de to analyser. Følsomhedsanalyserne, hvor de øvre grænser og nedre grænser af intervallerne anvendes, indikerer også en betydelig ændring i resultatet af de inkrementelle omkostninger, omend det er af mindre omfang end indvirkningen på resultatet som følge af usikkerheden omkring faktisk behandlingstid for IsaCarDex.



## 8. Referencer

1. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2017. 2017.
2. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose). 2019.
3. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet (London, England)* [internet]. 2021 [citeret 3. marts 2022];397(10292):2361–71. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34097854/>
4. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine* [internet]. 2016 [citeret 3. marts 2022];375(14):1319–31. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27705267/>
5. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* [internet]. 2016 [citeret 3. marts 2022];375(8):754–66. Tilgængelig fra: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1606038>
6. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng WJ, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* [internet]. 2017 [citeret 3. marts 2022];18(10):1327–37. Tilgængelig fra: <http://www.thelancet.com/article/S1470204517305788/fulltext>
7. Rigshospitalets Metodeliste. . Rigshospitalet. ; 2021.
8. Kliniske retningslinjer - DMCG [internet]. [citeret 3. marts 2022]. Tilgængelig fra: <https://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer>
9. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia* [internet]. 2012 [citeret 4. marts 2022];26(1):149–57. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21799510/>



## 9. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	20. april 2022	Godkendt af Medicinrådet



# 10. Bilag

## 10.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse

I ansøgers hovedanalyse bliver den inkrementelle omkostning pr. patient [REDACTED], [REDACTED] og [REDACTED] DKK over en tidshorizont på 10 år. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 25, Tabel 26 og Tabel 27.

**Tabel 25. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med DaraLenDex (klinisk spørgsmål 1) DKK, diskonterede tal**

	IsaCarDex	DaraLenDex	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	730.872	160.274	570.598
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	49.863	10.918	38.945
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Tabel 26. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med DaraBorDex (klinisk spørgsmål 2) DKK, diskonterede tal**

	IsaCarDex	DaraLenDex	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	730.872	323.051	407.821
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	49.863	17.568	32.295
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Tabel 27. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med CarDex (klinisk spørgsmål 3) DKK, diskonterede tal**

	IsaCarDex	DaraLenDex	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



	IsaCarDex	DaraLenDex	Inkrementelle omkostninger
Hospitalsomkostninger	730.872	580.644	150.228
Efterfølgende behandling	████████	████████	████████
Patientomkostninger	49.863	22.101	27.762
<b>Totale omkostninger</b>	████████	████████	████████

## 10.2 Resultatet af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som er inkluderet i omkostningsanalysen, dog uden patientomkostninger.

Med ovenstående antagelser om patientantal og markedsandel estimerer ansøger, at anvendelse af IsaCarDex vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ██████████, ██████████ og ██████████ DKK i år 5 sammenlignet med hhv. DaraLenDex, DaraBorDex og CarDex. Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 28, Tabel 29 og Tabel 30.

**Tabel 28. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser ved sammenligning med DaraLenDex (klinisk spørgsmål 1), mio. DKK, ikke-diskonterede tal**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	████████	████████	████████	████████	████████
Anbefales ikke	████████	████████	████████	████████	████████
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	████████	████████	████████	████████	████████

**Tabel 29. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser ved sammenligning med DaraBorDex (klinisk spørgsmål 2), mio. DKK, ikke-diskonterede tal.**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	████████	████████	████████	████████	████████
Anbefales ikke	████████	████████	████████	████████	████████
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	████████	████████	████████	████████	████████



**Table 30. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser ved sammenligning med CarDex (klinisk spørgsmål 3), mio. DKK, ikke-diskonterede tal.**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	██████	██████	██████	██████	██████
Anbefales ikke	██████	██████	██████	██████	██████
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	██████	██████	██████	██████	██████

Amgros I/S  
Dampfærgevej 22  
2100 København Ø  
Danmark

T +45 88713000  
F +45 88713008

Medicin@amgros.dk  
www.amgros.dk

06.04.2022  
MGK/CAF

## Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	20.04.2022
Leverandør	Sanofi
Lægemiddel	Sarclisa (isatuximab) i kombination med carfilzomib og dexamethason
Ansøgt indikation	Til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har fået mindst én behandling

## Forhandlingsresultat

Amgros har opnået følgende pris på Sarclisa (isatuximab):

Tabel 1: Forhandlingsresultat

Lægemiddel	Styrke	Dosis	Pakningsstørrelse	AIP (DKK)	Nuværende SAIP (DKK)	Forhandlet SAIP (DKK)	Rabatprocent ift. AIP
Sarclisa (isatuximab)	20mg/ml	10 mg/kg legemsvægt som i.v. infusion på dag 1, 8, 15 og 22 i 1. cyklus på 28 dage.	5 ml	4.061,83	████████	████████	████████
Sarclisa (isatuximab)	20mg/ml	Fra 2. cyklus og derefter fortsættes med 10 mg/kg legemsvægt på dag 1 og 15.	25 ml	20.304,40	████████	████████	████████

Prisen er **betinget** af en anbefaling fra Medicinrådet af Sarclisa (isatuximab) til mindst ét af de kliniske spørgsmål jf. Medicinrådets vurderingsrapport.X

[Redacted text]

### Informationer fra forhandlingen

[Redacted text]

[Redacted text]

### Konkurrencesituationen

Den årlige behandlingspris i lægemiddelomkostninger for Sarclisa (isatuximab), Darzalex (daratumumab), Kyprolis (carfilzomib), Bortezomib "Stada" og generisk lenalidomid vises i tabel 2. Serier på 28 dage medmindre andet er angivet i tabellen.

Tabel 2: Sammenligning af lægemiddelpriser

Lægemiddel	Styrke/dosis/form	Pakningsstørrelse	Pakningspris SAIP (DKK)	Antal behandlinger/år	Årlig lægemiddelpris SAIP pr. år (DKK)
Sarclisa (Isatuximab) – opstartsår	10 mg/kg i.v en gang ugentligt i 4 uger – derefter hver 2. uge*	20 mg/ml (25 ml)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Sarclisa (Isatuximab) – vedligeholdelsesår	10 mg/kg i.v hver 2. uge*	20 mg/ml (25 ml)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Kyprolis (carfilzomib) – opstartsår	20 mg/m <sup>2</sup> i.v på dag 1 og 2 i første serie. Derefter 56 mg/m <sup>2</sup> på	60 mg (1 stk.)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



	dag 1, 2, 8, 9, 15, 16 i hver serie**				
Kyprolis (carfilzomib) – vedligeholdelsesår	56 mg/m <sup>2</sup> i.v på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16 i hver serie**	60 mg (1 stk.)	■	■	■
Darzalex (daratumumab) - opstartsår	1800 mg SC hver uge i 6 uger. Derefter hver 3. uge	1800 mg (1 stk.)	■	■	■
Darzalex (daratumumab) - vedligeholdelsesår	1800 mg SC hver 4. uge	1800 mg (1 stk.)	■	■	■
Bortezomib "Stada"	1,3 mg/m <sup>2</sup> 2 gange ugentligt i serie 1. Derefter én gang ugentligt i uge 1, 2, 4 og 5 serie 2-9***	2,4 mg/ml (1,4 ml)	■	■	■
Generisk lenalidomid	25 mg PO på dag 1-21 i hver serie	25 mg (21 stk.)	■	■	■

\* Vægt 73,4 kg

\*\* Overfladeareal 1,84 m<sup>2</sup>

\*\*\* Serier af 6 uger

### Status fra andre lande

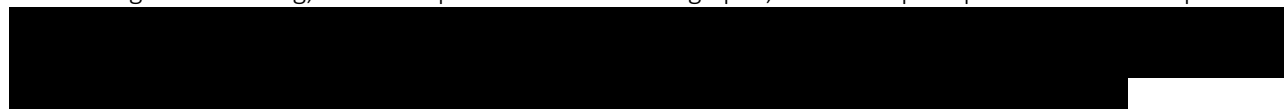
**England:** NICE har ikke taget beslutning om Sarclisa (isatuximab) til denne indikation: "NICE is unable to make a recommendation about the use in the NHS of isatuximab with carfilzomib and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma. This is because Sanofi has confirmed that it does not intend to make an evidence submission for the appraisal. Sanofi considers that the technology is unlikely to be a cost-effective use of NHS resources".

**Norge:** ikke vurderet

**Sverige:** ikke vurderet

### Konklusion

Det er Amgros' vurdering, at vi har opnået den bedst mulige pris, som kan opnås på nuværende tidspunkt.



# Medicinrådets vurdering vedrørende isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har fået mindst én behandling



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

## Om vurderingsrapporten

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

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedrørende lægemidlet.

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

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	23. marts 2022
Dokumentnummer	136180
Versionsnummer	1.1



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Medicinrådets konklusion.....</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>Begreber og forkortelser.....</b>	<b>6</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>8</b>
3.1	Knoglemarvskræft.....	8
3.2	Isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason .....	9
3.3	Nuværende behandling .....	9
<b>4.</b>	<b>Metode.....</b>	<b>10</b>
<b>5.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>11</b>
5.1	Litteratur .....	11
5.2	Klinisk spørgsmål 1.....	17
5.2.1	Litteratur .....	17
5.2.2	Databehandling og analyse.....	19
5.2.3	Evidensens kvalitet .....	21
5.2.4	Effektestimater og vurdering .....	21
5.2.5	Fagudvalgets konklusion .....	26
5.3	Klinisk spørgsmål 2.....	27
5.3.1	Litteratur .....	27
5.3.2	Databehandling og analyse.....	29
5.3.3	Evidensens kvalitet .....	31
5.3.4	Effektestimater og vurdering .....	31
5.3.5	Fagudvalgets konklusion .....	37
5.4	Klinisk spørgsmål 3.....	38
5.4.1	Litteratur .....	38
5.4.2	Databehandling og analyse.....	38
5.4.3	Evidensens kvalitet .....	39
5.4.4	Effektestimater og kategorier .....	39
5.4.5	Fagudvalgets konklusion .....	44
<b>6.</b>	<b>Andre overvejelser .....</b>	<b>44</b>
<b>7.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning.....</b>	<b>47</b>
<b>8.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>48</b>
<b>9.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....</b>	<b>51</b>
<b>10.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>53</b>



<b>11. Bilag.....</b>	<b>54</b>
Bilag 1: Cochrane – risiko for bias .....	54
Bilag 2: GRADE.....	58
Bilag 3:.....	60



# 1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at den samlede værdi af IsaCarDex sammenlignet med DaraLenDex til patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget en behandling, ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder på baggrund af det nuværende datagrundlag. Medicinrådet vurderer også, at IsaCarDex ikke har dårligere effekt eller har flere eller værre bivirkninger end DaraLenDex. Denne vurdering er baseret på data for samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse, som indikerer, at der muligvis er en gevinst ved anvendelse af IsaCarDex fremfor DaraLenDex. Helbredsrelateret livskvalitet er sammenlignelig ved de to behandlinger.

Medicinrådet vurderer på det forelæggende datagrundlag, at IsaCarDex er et ligeværdigt behandlingsalternativ til DaraLenDex. Denne ligestilling gælder 60 % af patienterne, idet der tages hensyn til, at den tilbageværende andel på 40 % har anden sygdom såsom neuropati, gastrointestinal sygdom og lunge-, hjerte- eller nyresygdom, som har betydning for valg af behandling.

Medicinrådet vurderer, at IsaCarDex sammenlignet med DaraBorDex til patienter med knoglemarvskræft, som er lenalidomid-refraktære, ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Medicinrådet vurderer, at IsaCarDex samlet set ikke er et ringere behandlingsalternativ end DaraBorDex, og muligvis også bedre end DaraBorDex. Vurderingen er baseret på data for progressionsfri overlevelse, som dog er forbundet med en vis usikkerhed. Bivirkningsprofilerne for IsaCarDex og DaraBorDex er forskellige, men ens i sværhedsgrad.

Medicinrådet vurderer, at IsaCarDex sammenlignet med CarDex til patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget en behandling, og som er lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante, har en merværdi af ukendt størrelse. Vurderingen baseres på data for progressionsfri overlevelse, som viser gevinst ved IsaCarDex. Bivirkningsprofilerne vurderes sammenlignelige i sværhedsgrad, og helbredsrelateret livskvalitet er sammenlignelig ved de to behandlinger. Der foreligger ikke data, som tyder på, at patienter, der tidligere er behandlet med daratumumab, responderer på isatuximab eller omvendt.

© Medicinrådet, 2022  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 24. marts 2022



---

## MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

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

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

---

## MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET), I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

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



## 2. Begreber og forkortelser

<b>ALT:</b>	Alanin aminotransferase
<b>AST:</b>	Aspartat aminotransferase
<b>CI:</b>	Konfidensinterval
<b>CR:</b>	<i>Complete Response</i>
<b>ECOG:</b>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>eGFR:</b>	Glomerulær filtrationsrate
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>GRADE:</b>	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>HDT/STS:</b>	Højdosiskemoterapi med stamcellestøtte
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>HTA:</b>	Medicinsk teknologivurdering ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IQR:</b>	<i>Interquartile Range</i>
<b>ISS:</b>	<i>International Staging System</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention-to-treat</i>
<b>I.v.</b>	Intravenøs
<b>MKRF:</b>	Mindste klinisk relevante forskel
<b>MRD:</b>	<i>Minimal Residual Disease</i>
<b>NICE:</b>	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>ORR:</b>	<i>Overall Response Rate</i>
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>P.o.</b>	<i>Per oral</i>
<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>
<b>PI:</b>	Proteasominhibitor ( <i>Proteasome inhibitor</i> )





- RCT:** Randomiseret kontrolleret studie (*Randomised Controlled Trial*)
- RR:** Relativ risiko
- sCR:** *Stringent complete response*
- SMD** *Standardized Mean Difference*
- VGPR:** *Very Good Partial Response*



## 3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason (IsaCarDex) til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har fået mindst én behandling, er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Sanofi A/S. Medicinrådet modtog ansøgningen den 28. september 2021.

De kliniske spørgsmål er:

- 1) *Hvilken værdi har IsaCarDex sammenlignet med daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason (DaraLenDex) for patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget en behandling?*
- 2) *Hvilken værdi har IsaCarDex sammenlignet med daratumumab i kombination med bortezomib og dexamethason (DaraBorDex) for patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget en behandling, og som er lenalidomidrefraktære?*
- 3) *Hvilken værdi har IsaCarDex sammenlignet med carfilzomib i kombination med dexamethason (CarDex) for patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget en behandling, og som er lenalidomidrefraktære og bortezomib-intolerante?*

### 3.1 Knoglemarvskræft

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

Knoglemarvskræft er den næsthypigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark, hvor i alt ca. 2.300 patienter anslås at leve med sygdommen [2]. Der diagnosticeres ca. 380 behandlingskrævende patienter om året i Danmark, og medianalder ved diagnose er ca. 71 år [3]. Risikoen for at få knoglemarvskræft stiger med alderen og forekommer lidt hyppigere hos mænd end hos kvinder [1].



## 3.2 Isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason

Isatuximab (Sarclisa®) er tidligere godkendt af EMA til behandling af knoglemarvskræft i 3. linje i kombination med pomalidomid og dexamethason. Sanofi A/S har ansøgt om en indikationsudvidelse, hvor isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason anvendes til behandling af knoglemarvskræft hos patienter, som tidligere har fået mindst én behandling (som både kan være HDT/STS eller anden 1. linjebehandling, hvis patienten ikke kandiderer til HDT/STS). Godkendelsesprocessen i Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) er forløbet i normal procedure.

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

I den ansøgte behandlingskombination er isatuximab kombineret med carfilzomib og dexamethason (IsaCarDex) og doseres som følger:

I serier af 28 dage til progression eller uacceptabel toksicitet:

- Isatuximab 10 mg/kg i.v. på dag 1, 8, 15 og 22 i serie 1 og dag 1 og 15 i efterfølgende serier.
- Carfilzomib 56 mg/m<sup>2</sup> i.v. på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 i hver serie. Dog 20 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 og 2 i serie 1.
- Dexamethason: 40 mg p.o. på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 i hver serie.

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

## 3.3 Nuværende behandling

Patienter, der diagnosticeres med behandlingskrævende knoglemarvskræft, påbegynder induktionsbehandling med henblik på efterfølgende perifer stamcellehøst og højdosis melphalan med stamcellestøtte (HDT/STS), hvis de vurderes at være kandidater til det. Efter HDT/STS gives eventuelt konsoliderende behandling og efterfølgende vedligeholdelsesbehandling. Det er en individuel vurdering, som foretages af lægen i samråd med patienten, om patienten er kandidat til HDT/STS. Typisk vil en kandidat være i god almentilstand, uden betydende komorbiditet og yngre end 70 år. For patienter, der vurderes ikke at være kandidater til HDT/STS, findes flere lægemidler, der tilbydes som behandlingskombinationer. Patienter, som modtager HDT/STS, har en bedre prognose end de patienter, der ikke er kandidater til behandlingen. Uafhængigt af, hvilken behandling den nydiagnosticerede patient modtager, vil en lille andel af patienterne ikke respondere (være refraktære) på 1. linjebehandling, og alle patienterne vil på et tidspunkt få et behandlingskrævende tilbagefald (relaps).

Når en patient får tilbagefald, er der flere behandlingsmuligheder bestående af en kombination af flere lægemidler, som angriber kræftcellerne på forskellige måder [4].



Behandlingsvalget foretages i samråd mellem læge og patient under hensyntagen til effekt af tidligere behandling, bivirkninger til tidligere behandlinger, alment funktionsniveau (performance status), komorbiditet og patientpræferencer, herunder antallet af behandlingsfremmøder. Der tages også hensyn til eventuel refraktæritet over for lægemidler, der har indgået i tidligere behandlinger.

I nuværende klinisk praksis behandles ca. 80 % af patienterne (svarende til ca. 215 patienter årligt) i 2. linje med en kombination af daratumumab, lenalidomid og dexamethason (DaraLenDex). Denne behandling er dog ikke mulig for patienter, som er behandlet med lenalidomid i 1. linje, og som har sygdomsprogression under eller inden for 60 dage efter afsluttet behandling med lenalidomid (lenalidomid-refraktære). Denne gruppe på ca. 85 patienter behandles i stedet overvejende med en kombination af daratumumab, bortezomib og dexamethason (DaraBorDex). Ligeledes findes en tredje gruppe på ca. 20 patienter, som betragtes som både lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante. Denne gruppe har udviklet betydelig neuropati ved bortezomib-behandling, hvilket begrænser anvendelsen af bortezomib. Denne gruppe behandles i stedet med en kombination af carfilzomib og dexamethason (CarDex) i 2. linje.

Behandlingen er ikke kurativ, så ud over forlænget overlevelse er målet med behandlingen at give patienterne længst mulige perioder med sygdomskontrol og bedst mulig livskvalitet.

Årligt vil ca. 380 patienter med knoglemarvskræft modtage behandling i 1. linje og 320 i 2. linje [3].

## 4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering vedrørende isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedrørende nye lægemidler og indikationsudvidelser version 2.8*, hvordan lægemidlets værdi for patienterne bliver vurderet.

IsaCarDex er indiceret til patienter, der tidligere har modtaget mindst én behandling. Fagudvalget har stillet tre kliniske spørgsmål opdelt på hver af de nuværende 2. linjebehandlinger: DaraLenDex, DaraBorDex og CarDex. Tabel 1 angiver de effektmål, der er defineret i protokollen. Effektmålene gælder for alle tre kliniske spørgsmål.



For hvert effektmål er angivet vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i en af de tre effektmålsgrupper (dødelighed; livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger; ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).

**Table 1. Oversigt over valgte effektmål**

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed	Medianoverlevelse i antal måneder	Forskel på 3 måneder
			Median progressionsfri (PFS) i antal måneder	Forskel på 3 måneder
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, som ophører med behandling i studierne på grund af uønskede hændelser (adverse events)	Forskel på 10 procentpoint
Helbredsrelateret livskvalitet	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Antal points ændring over tid målt med EORTC QLQ-C30	Forskel på 10 point
Bivirkninger	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter med bivirkninger af grad 3-4	Forskel på 5 procentpoint
			Kvalitativ gennemgang af rapporterede bivirkninger	Ikke relevant

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

## 5. Resultater

### 5.1 Litteratur

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

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen. I alt blev 15 publikationer med data fra 4 randomiserede studier (IKEMA, POLLUX, CASTOR og ENDEAVOR) inkluderet i ansøgningen.



**Tabel 2. Oversigt over studier**

Publikationer	Klinisk forsøg/ NCT-nummer	Anvendt til klinisk spørgsmål
Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Moreau et al., Lancet. 2021 [5]	IKEMA/ NCT03275285	1-3
Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design. Moreau et al., Future Oncol. 2019 [6]		
Health-related quality of life in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: treatment with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in the phase 3 POLLUX trial. Plesner et al., Br J Haematol. 2021 [7]	POLLUX/ NCT02076009	1
Daratumumab-based regimens are highly effective and well tolerated in relapsed or refractory multiple myeloma regardless of patient age: subgroup analysis of the phase 3 CASTOR and POLLUX studies. Mateos et al., Haematologica. 2020 [8]		
Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. Dimopoulos et al., N Engl J Med. 2016 [9]		
Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study, Bahlis et al., Leukemia, 2020 [10]		
Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX, Dimopoulos et al., Haematologica, 2018 [11]		



Publikationer	Klinisk forsøg/ NCT-nummer	Anvendt til klinisk spørgsmål
<p>Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk, Weisel et al., J Hematol Oncol. 2020 [12]</p> <p>Daratumumab-based regimens are highly effective and well tolerated in relapsed or refractory multiple myeloma regardless of patient age: subgroup analysis of the phase 3 CASTOR and POLLUX studies. Mateos et al., Haematologica. 2020 [8]</p> <p>Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. Palumbo et al., N Engl J Med. 2016 [13]</p> <p>Evaluation of Sustained Minimal Residual Disease Negativity With Daratumumab-Combination Regimens in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: Analysis of POLLUX and CASTOR, Avet-Loiseau et al., Journal of clinical oncology, 2021 [14]</p> <p>Health-related quality of life maintained over time in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone: results from the phase III CASTOR trial, Hungria et al., BJHaem, 2021 [15]</p> <p>Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR, Spencer et al., Haematologica, 2018 [16]</p> <p>Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. Mateos et al. Clin Lymphoma, Myeloma Leuk. 2020. [19]*</p>	CASTOR /NCT02136134	2
<p>Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. Moreau et al., Leukemia. 2017 [17]</p> <p>Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. Chng et al., Leukemia. 2017 [18]</p>	ENDEAVOR/ NCT01568866	3

\* Medicinrådet har suppleret med 3 års opfølgingsdata fra CASTOR, som ansøger ikke har inkluderet i sin litteraturliste.

Ansøger har på baggrund af de ovenfor listede studier besvaret de tre kliniske spørgsmål. I besvarelsen indgår en netværksmetaanalyse (NMA), en *matching-adjusted-indirect-comparison* (MAIC) samt en direkte analyse (IKEMA). MAIC-analysen belyser klinisk spørgsmål 1 (IsaCarDex vs. DaraLenDex). NMAen belyser klinisk spørgsmål 2 (IsaCarDex vs. DaraBorDex), mens IKEMA inkluderer en direkte sammenligning af IsaCarDex og CarDex, som efterspurgt i klinisk spørgsmål 3.

Medicinrådet har suppleret med 3 års opfølgingsdata fra CASTOR, som ansøger ikke har inkluderet i sin litteraturliste.

### Studiekarakteristika

For alle de fire studier identificeret i litteratursøgningen var der tale om randomiserede ublindede fase 3-studier. Studiekarakteristika for alle fire studier er samlet i Tabel 3.



Tabel 3. Studiekarakteristika for de inkluderede studier

Studiekarakteristika				
	IKEMA	POLLUX	CASTOR	ENDEAVOR
Studiedesign	Fase 3, randomiseret, ublindet	Fase 3, randomiseret, ublindet	Fase 3, randomiseret, ublindet	Fase 3, randomiseret, ublindet
Intervention (n)	IsaCarDex (179)	DaraLenDex (286)	DaraBorDex (251)	CarDex (464)
Komparator (n)	CarDex (123)	LenDex (283)	BorDex (247)	BorDex (465)
Population	Patienter med knoglemarvskræft 1-3 tidligere behandlinger	Patienter med knoglemarvskræft ≥ 1 tidligere behandlinger	Patienter med knoglemarvskræft ≥ 1 tidligere behandlinger	Patienter med knoglemarvskræft 1-3 tidligere behandlinger
Inklusionskriterier	> 18 år Målbar sygdom (serum eller urin M-protein)	> 18 år Målbar sygdom (målt på: serum eller urin M-protein, immunglobuliner eller letkæderatio) Progressiv sygdom målt på IMWG Respons på tidligere behandling	> 18 år Målbar sygdom (målt på: serum eller urin M-protein, immunglobuliner eller letkæderatio) Tidligere opnået partielt respons eller bedre på ≥ 1 tidligere behandling Progressiv sygdom målt på IMWG	> 18 år Målbar sygdom (serum eller urin M-protein) ECOG <i>performance status</i> 0-2 1-3 tidligere behandlinger, med mindst partielt respons på mindst én tidligere behandling. Tidligere behandlinger kunne være bortezomib eller carfilzomib, hvis patienterne havde min. partielt respons inden progression og ikke stoppede behandling grundet toksicitet. Minimum 6 måneders pause fra proteasom-inhibitorholdig behandling forud for inklusion.
Eksklusionskriterier	Letkæde-myelomatose ECOG > 2 Antimyeloma-behandling inden for 14 dage fra randomisering Tidligere behandling med carfilzomib Refraktæritet over for anti-CD38 antistofterapi Kontraindikation for dexamethason Glomerulær filtrationsrate (eGFR) mindre end 15 mL/min pr. 1,73 m <sup>2</sup> justeret for diæt	Tidligere anti-CD38 behandling Lenalidomid-refraktær sygdom Tidligere ophør af lenalidomid-behandling grundet bivirkninger Neutrofilital ≤ 1,0 x 10 <sup>9</sup> Hæmoglobin ≤ 7,5 g/dL AST eller ALT ≥ 2,5 gange normalområdet Bilirubin-niveau ≥ 1,5 gange normalområdet Kreatinin <i>clearance</i> på under 30 mL/min	Tidligere anti-CD38 behandling Neutrofil celletal < 1.000 /µl Hæmoglobin ≤ 7,5 g/dL Blodplader < 75.000 /mm <sup>3</sup> Glomerulær filtrationsrate (eGFR) mindre end 20 mL/min pr. 1,73 m <sup>2</sup> AST eller ALT ≥ 2,5 gange normalområdet Bilirubin-niveau ≥ 1,5 gange Tidligere bortezomib eller anden proteasom-inhibitor (fx	Neutrofil celletal < 1.000 /µl Blodplader < 50.000 /µl Venstre ventrikel ejektionsfraktion under 40 % Kreatinin <i>clearance</i> på under 15 mL/min Perifer neuropati grad 2 (med smerter), 3 og 4 inden for 14 dage op til randomisering Myokardieinfarkt inden for 4 måneder op til randomisering eller hjertesvigt grad 3-4





Studiekarakteristika				
	Venstre ventrikulær ejektionsfraktion mindre end 40 %	FEV1 < 50 % af den prædikterede normalværdi	carfilzomib) refraktæritet eller uacceptabel toksicitet  Grad 2 eller mere neuropati eller neuropatisk smerte  FEV1 < 50 % af den prædikterede normalværdi	
Stratificering	Antal tidligere behandlinger (1 vs. > 1) ISS-sygdomsstadie (I-II vs. III vs. ikke klassificeret)	Antal tidligere behandlinger (1 vs. 2 eller 3 vs. > 3) ISS (I vs. II vs. III) Tidligere lenalidomid-behandling (ja vs. nej)	Antal tidligere behandlinger (1 vs. 2 eller 3 vs. > 3) ISS (I vs. II vs. III) Tidligere bortezomib-behandling (ja vs. nej)	Antal tidligere behandlinger ISS-sygdomsstadie Tidligere proteasom-inhibitor-behandling I.v. eller s.c. adm. af bortezomib
Primært endepunkt	PFS	PFS	PFS	PFS
Sekundære endepunkter	Responstrate (sCR, CR, VGPR) MRD-negativitetsrate Responsvarighed Sikkerhed Livskvalitet	Tid til sygdomsprogression Responstrate MRD-negativitet Tid til respons Varighed af respons OS Sikkerhed	Tid til sygdomsprogression Responstrate MRD-negativitet Tid til respons Varighed af respons OS Sikkerhed	OS ORR Responsvarighed Andel af patienter med ≥ grad 2 perifer neuropati Sikkerhed
Længste opfølgningstid (median)	20,7 måneder (IQR 19,4-22,1)	44,3 (0-50,9) måneder Tidligere opfølgningstidspunkt anvendt i ansøgers analyse: 25,4 (0-32,7) måneder	40 måneder	44,3 måneder

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ALT: Alanin aminotransferase; AST: Aspartat aminotransferase; eGFR: Glomerulær filtrationsrate; FEV: Forced Expiratory Volume; ISS: International Staging System; PI: Proteasom-inhibitor; sCR: Stringent complete response; CR: Complete response; VGPR: Very Good Partial Response; ORR: Overall Response Rate; MRD: Minimal Residual Disease; IQR: Interquartile Range.

### Studiepopulationerne

Baselinekarakteristika for patienterne, som indgik i IKEMA, POLLUX, CASTOR og ENDEAVOR, fremgår af Tabel 4.



**Table 4. Baseline characteristics for the included studies**

	IKEMA		POLLUX***	CASTOR		ENDEAVOR	
	IsaCarDex (n=179)	CarDex (n=123)	DaraLenDex (n=286)	DaraBorDe x(n=251)	BorDex (n=247)	CarDex (n=464)	BorDex (n=465)
First inclusion	October 2017	October 2017	June 2014	September 2015	September 2015	June 2012	June 2012
Median age, years	65 (55-70)	63 (57-70)	65 (34-89)	64 (30-88)	64 (33-85)	65 (58-72)	65 (60-71)
Age over 65 years, %	50	46	53,5	47,4	49,4	52	55
Time since diagnosis, years (median)	3,2 (2,0-5,5)	3,3 (2,1-5,8)	3,5 (0,4-7,0)	3,9 (0,7-0,7)	3,7 (0,6-18,6)	NR	NR
Earlier HDT/STS, %	65	56	62,9	62,5	60,3	NR	NR
Number of earlier treatments (median IQR)	2 (1-2)	2 (1-3)	1 (1-11)	2 (1-9)	2 (1-10)	2 (1-2)	2 (1-2)
Earlier treatments, %							
1	44	45	52,1	48,6	45,7	50	49
≥ 2	66	65	43	51,6	54,2	50	51
Earlier treatment, %:							
PI	93	85	86	67	70	54	54
IMiDs	76	81	55	71	80,2	84	91
Lenalidomide	40	48	18	NR	NR	38	38
Bortezomib	91	83	84	66	54	54	54
PI and IMiDs	13	9	44	45	52	NR	NR
Bortezomib and lenalidomide	NR	NR	15	NR	NR	NR	NR
Lenalidomide-refractory	32	34	NR	24	33	24,4	26,2
Lenalidomide-refractory at last treatment, %	20	25	NR	17,9	24,3	NR	NR
Refractory at last treatment	50	59	28,0	30,3	34,4	NR	NR
ECOG performance status 0, %	53	59	48,6	42,4	47	48	50
High-risk cytogenetics, %**	23	25	17,4	26,3	27,4	21	24
ISS, %							
I	50	58	47,9	39	38,9	44,2	43,9
II	35	25	32,5	37,5	40,5	56 (for II-III)	56 (for II-III)
III	15	16	19,6	23,5	20,6		
Creatinine clearance (ml/min)	NR	NR	≥ 30*	NR	NR	≥15* (mean 76,7 (SD 31,8))	≥15* (mean 75,1 (SD 32,4))
eGFR (ml/min per 1,73 m <sup>2</sup> )	≥ 15* (74% ≥ 60)	≥ 15* (84% ≥ 60)	NR	≥ 20*	≥ 20*	NR	NR

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; HDT/STS: High-dose therapy with stem cell support; IMiDs: Immunomodulatory treatment; ISS: International staging system (disease stage); NR: Not reported; PI: Proteasome inhibitor.

\*Prior to the inclusion and exclusion criteria in the specific study. \*\*High-risk cytogenetics is defined as the presence of del(17p), t(4;14) or t(14;16), and a cut-off value (%) indicates the minimum percentage of cells that must carry the mutation. In IKEMA the cut-off is 50% for del(17p) and 30% for t(4;14) or t(14;16). In CASTOR and ENDEAVOR the cut-off is 20% for del(17p) and 10% for t(4;14) or t(14;16). In POLLUX the cut-off is 50% for del(17p), t(4;14) or t(14;16). \*\*\*Comparator arm LenDex is not included in the overview, as it is not used in the MAIC search.



Af betydning for klinisk spørgsmål 1 bemærker fagudvalget, at patienterne i DaraLenDex-armen i POLLUX afviger fra studiepopulationen i IKEMA, da der er færre med højrisiko cytogenetik i POLLUX (17,4 % vs. 26,3 % og 27,4 %) samt flere, som kun har modtaget én tidligere behandling (52,1 % vs. 44 % og 45 %). Da den anvendte komparative analysemetode i klinisk spørgsmål 1 (*Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC)*) justerer for disse forskelle, vil analysens resultater ikke være påvirket af dette.

Af betydning for klinisk spørgsmål 2 bemærker fagudvalget, at der er flere patienter med lavstadium sygdom (I+II) i IKEMA (IsaCarDex: 85 %; CarDex: 83 %) ved sammenligning med CASTOR (DaraBorDex: 76,5 %; BorDex: 79,4 %). Det betyder, at patienterne dermed er mere raske i IKEMA. Det bemærkes også, at der er flere proteasom-inhibitor-behandlede i IKEMA sammenlignet med CASTOR, hvilket muligvis kan medføre, at flere patienter er proteasom-inhibitor-refraktære. Der er desuden forskel i, hvilket cut-off (minimum andel celler der har del (17p), t (4;14) eller t (14;16)-mutation), som anvendes til at definere højrisiko cytogenetik i studierne. Da cut-off-værdierne er højere i IKEMA sammenlignet med ENDEAVOR og CASTOR, er det muligt, at der er flere med højrisiko cytogenetik i IKEMA, hvis samme cut-off var anvendt. Højrisiko cytogenetik er forbundet med en dårligere prognose.

Af betydning for klinisk spørgsmål 3 vurderer fagudvalget, at patientkarakteristika i IsaCarDex-armen og CarDex-armen i IKEMA er velafbalancerede.

Fagudvalget vurderer samlet set, at baselinekarakteristika for patienterne i de inkluderede studier i ansøgers analyser er tilstrækkeligt sammenlignelige til, at data fra studierne kan sammenlignes, og at patienterne ligeledes er sammenlignelige med patienter, som behandles i 2. linje i Danmark. Dog ses der flere patienter med højrisiko sygdom og nedsat nyrefunktion i dansk klinisk praksis. Ligeledes er patienter i klinisk praksis ældre end dem, som indgår i de kliniske studier.

## 5.2 Klinisk spørgsmål 1

*Hvilken værdi har IsaCarDex sammenlignet med DaraLenDex for patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget en behandling?*

### 5.2.1 Litteratur

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 har ansøger inddraget studierne IKEMA og POLLUX.

#### IKEMA

IKEMA undersøger effekt og sikkerhed af IsaCarDex og CarDex [5,6]. Det er et randomiseret, open-label, placebo-kontrolleret fase 3-studie med patienter med knoglemarvskræft, der var i progression efter 1-3 linjers tidligere behandling. I alt blev 302 patienter rekrutteret mellem november 2017 og marts 2019 fra 69 centre fordelt på 16 lande i Europa, Nordamerika, Sydamerika og Asien/Oceanien. Patienterne var alle  $\geq$  18 år og havde opnået partielt respons på mindst én tidligere behandling. Patienter med primær refraktær knoglemarvskræft blev i henhold til IMWG-responskriterier ekskluderet. Ligeledes blev patienter ekskluderet, hvis de tidligere var behandlet med



carfilzomib, var refraktære over for behandling med anti-CD38-antistoffer, eller hvor dexamethason var kontraindiceret.

Effektmål og øvrige in- og eksklusionskriterier fremgår af Tabel 3.

Patienterne blev fordelt på behandlingsgrupperne i ratioen 3:2, så 179 patienter blev tildelt IsaCarDex, og 123 patienter blev tildelt CarDex. I randomiseringen blev der taget højde for tidligere antal af behandlinger (1 vs. > 1), ISS-stadie (I eller II vs. III vs. ikke klassificeret). Data fra IKEMA-studiet anvendes til besvarelse af spørgsmål 1-3, baselinekarakteristika fremgår af Tabel 4, og doseringen var som beskrevet i Tabel 5. En tilsvarende dosering forventes anvendt i dansk klinisk praksis. Median opfølgningstid for studiet var 20,7 måneder (IQR 19,4-22,1).

**Tabel 5. Dosering af IsaCarDex og CarDex i IKEMA-studiet**

IKEMA	
IsaCarDex i serier af 28 dage indtil progression eller uacceptabel toksicitet	
Isatuximab 10 mg/kg i.v.	Serie 1: dag 1, 8, 15, 22 Serie ≥ 2: dag 1, 15
Carfilzomib 56 mg/m <sup>2</sup> i.v.	Dag 1, 2, 8, 9, 15, 16 i hver serie, dog 20 mg/m <sup>2</sup> på dag 1 og 2 i serie 1
Dexamethason 40 mg p.o.	Dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 i hver serie
CarDex	
Carfilzomib 56 mg/m <sup>2</sup> i.v.	Dag 1, 2, 8, 9, 15, 16 i hver serie, dog 20 mg/m <sup>2</sup> på dag 1 og 2 i serie 1
Dexamethason 40 mg p.o.	Dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 i hver serie

### POLLUX

POLLUX undersøger effekt og sikkerhed af DaraLenDex og LenDex [7,8,20–22]. POLLUX er et randomiseret, open-label, placebokontrolleret fase 3-studie med patienter med knoglemarvskræft i progression, som tidligere havde modtaget en eller flere behandlingslinjer. I alt blev 569 patienter rekrutteret mellem juni 2014 og juli 2015 fra 135 sites fordelt på 18 lande fra Nordamerika, Europa, og Asien/Oceanien. Patienterne var alle ≥ 18 år og havde opnået respons på mindst én tidligere behandling. Effektmål og in- og eksklusionskriterier fremgår af Tabel 3. Patienterne blev fordelt 1:1, og der blev i randomiseringen taget højde for antallet af tidligere behandlinger (1 vs. 2 eller 3 vs. > 3), ISS-sygdomsstadie (I vs. II. vs. III), tidligere behandlet med lenalidomid (ja vs. nej). I alt blev 286 patienter randomiseret til DaraLenDex og 283 til LenDex. Data fra



interventionsarmen med DaraLenDex fra POLLUX anvendes til besvarelsen af det kliniske spørgsmål 1. Patientkarakteristika for DaraLenDex-armen i POLLUX fremgår af Tabel 4, og doseringen fremgår af Tabel 6. Effektmålene blev først opgjort efter median 13,5 måneder [9], siden efter median 24,5 måneder [11] og senest efter median 44,3 måneder [10]. Til besvarelsen af klinisk spørgsmål 1 er der taget udgangspunkt i POLLUX-data opgjort efter median 24,5 måneder, da det tidspunkt er tættest på den mediane opfølgningstid for IKEMA-studiet.

**Tabel 6. Dosering for interventionsarmen DaraLenDex i POLLUX**

POLLUX	
DaraLenDex i serier af 28 dage indtil progression eller uacceptabel toksicitet	
Daratumumab 16 mg/kg i.v.	Serie 1-2: dag 1, 8 15 og 22 Serie 3-6: dag 1 og 15 Serie ≥ 7: dag 1
Lenalidomid 25 mg p.o.	Dag 1-21 ud af 28 dage i hver serie
Dexamethason 40 mg p.o.	Dag 1, 2, 8, 16, 22 ud af 28 i hver serie

### 5.2.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Der findes ingen direkte sammenligning mellem IsaCarDex og DaraLenDex, og det har ikke været muligt at foretage en netværksmetaanalyse. Ansøger har derfor udført en MAIC (*matching adjusted indirect comparison*) på baggrund af data fra IKEMA og POLLUX for effektmålene OS og PFS. MAIC-analysen er *un-anchored*, idet der ikke findes en fælles komparator, som kan knytte IsaCarDex og DaraLenDex sammen.

Effektmålene behandlingsophør grundet uønskede hændelser, helbredsrelateret livskvalitet og bivirkninger er belyst narrativt, ligeledes på baggrund af data fra IKEMA og POLLUX.

En MAIC kan anvendes til indirekte sammenlignende analyse mellem flere behandlingsalternativer. Ved en MAIC-analyse er det muligt at justere for udvalgte forskelle i baselinekarakteristika mellem studierne patientpopulationer, som forventes at kunne påvirke effekten af interventionen (*effect modifiers*), eller som har prognostisk betydning (*prognostic factors*). Denne metode giver kun mening i en sammenligning af to eller flere lægemidler, når der findes tilgængelige data på individniveau for mindst det ene lægemiddel. Dernæst skal der justeres for alle effektmodificerende (og prognostiske) variable, da analysen ellers vil være *biased*. I dette tilfælde er individdata tilgængelig fra IKEMA. I analysen vægtes patienterne i IKEMA ud fra en række variable, så populationen



i IKEMA kommer til at ligne populationen i POLLUX, og analysen giver herefter et estimat for, hvordan effekten af IsaCarDex vil være sammenlignet med DaraLenDex i en population svarende til populationen i POLLUX. MAIC-analysen, som ansøger har udført, giver et HR-estimat for OS og PFS.

Ansøger identificerede vigtige forskelle i eksklusionskriterierne mellem IsaCarDex og POLLUX, idet følgende var et eksklusionskriterie i POLLUX: Kreatinin *clearance*  $\leq 30$  mL/min, hæmoglobin  $< 7.5$  g/dL, trombocytal  $< 75 \times 10^9/L$  og lenalidomid-refraktær sygdom. For at sikre overensstemmelse imellem populationerne blev patienter i IsaCarDex-armen i IKEMA, som ikke opfyldte disse kriterier, ekskluderet fra analysen. Herved blev populationen reduceret fra  $n=179$  til [REDACTED]

Ansøger udvalgte herefter følgende *effect modifiers* og *prognostic factors*, der blev fundet klinisk relevante at matche mellem patientpopulationerne fra IKEMA (IsaCarDex) og POLLUX (DaraLenDex) i MAIC-analysen:

- Alder under 65 år
- Alder mellem 65 og 74 år
- Alder over 75 år
- ECOG 1 eller 2
- 1 tidligere behandlingslinje
- $> 2$  tidligere behandlingslinjer
- ISS I eller II
- ISS III
- Cytogenetisk standardrisiko
- Cytogenetisk højrisko
- Cytogenetisk ukendt risiko
- Tidligere proteasom-inhibitor (PI)
- Tidligere lenalidomid
- Tidligere immunmodulerende behandling (IMiD)
- Kun PI-refraktær
- Kun IMiD-refraktær.

Følgende parametre blev vurderet at være af mindre betydning og dermed fravalgt i matchingen: køn, etnicitet, geografisk region, kreatinin *clearance*, tidligere stamcelletransplantation, tidligere alkylende behandling, refraktæritet ved behandling med en proteasom-inhibitor og tidligere immunmodulerende behandling, refraktæritet ved tidligere behandling og tid siden diagnose til randomisering. Dog var de fravalgte parametre for de to studiearme overordnet sammenlignelige før matching, og balancen var bevaret, også efter matching.

Efter matching reduceres den originale prøvestørrelse fra  $n=179$ , svarende til behandlingsarmen for IsaCarDex fra IKEMA, til en effektiv prøvestørrelse (ESS) for IsaCarDex på [REDACTED]. ESS reflekterer antallet af patienter med baselinekarakteristika, der ligner behandlingsarmen DaraLenDex fra POLLUX på de matchede parametre, se Tabel 7.



**Tabel 7. Patientantal for IsaCarDex før og efter matching med DaraLenDex patientpopulationen fra POLLUX**

	Original prøvestørrelse	Prøvestørrelse efter yderligere eksklusionskriterier	Effektiv prøvestørrelse efter matching
IKEMA – IsaCarDex-arm	n = 179	██████	██████

Ansøgers MAIC-analyse baseres således på en sammenligning af 286 patienter i DaraLenDex-armen med en ESS på ██████ fra IsaCarDex-armen i IKEMA.

Fagudvalget vurderer, at der overordnet set er matchet for relevante *effect modifiers* og *prognostic factors* i ansøgers MAIC-analyse, hvilket betyder, at forskelle i baseline-patientkarakteristika mellem studierne i analysen formentlig ikke får indflydelse på analysens resultater. Det bemærkes, at der ikke justeres for forskelle i myeloma-type, laktat dehydrogenase (LDH) og nyrefunktion, men da der er justeret for øvrige relevante *effect modifiers* og *prognostic factors* forventes det at have mindre betydning. Ligeledes bemærkes det, at patienter med dårlig nyrefunktion er ekskluderet fra studierne, hvorfor forskelle i nyrefunktion forventes at have mindre betydning.

I analysen justeres også for tidligere behandling med: proteasom-inhibitor (PI), lenalidomid, immunmodulerende behandling (IMiD) samt refraktæritet overfor PI, og refraktæritet overfor IMiD. Fagudvalget vurderer dette mindre vigtigt, hvorfor der ideelt set ikke burde matches herfor for at undgå overmatching, som reducerer ESS unødvendigt.

Ved de anvendte *data cuts* var median OS ikke nået i IKEMA og POLLUX. Median PFS var heller ikke nået i IKEMA.

Der er ikke klinisk relevante forskelle i lægemiddeldoseringerne i POLLUX og IKEMA (se Tabel 5 og 6) sammenlignet med dansk klinisk praksis. I POLLUX administreres daratumumab i.v., mens det i dansk klinisk praksis normalt administreres s.c. Administrationsvejen er dog uden betydning for effekten [23].

Analysen vurderes overordnet anvendelig, dog med forbehold for, at datamaterialet med en ESS på ██████ for IsaCarDex er spinkelt og dermed forbundet med usikkerhed. Ligeledes er data umodne, idet den mediane OS og PFS endnu ikke er nået.

### 5.2.3 Evidensens kvalitet

Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af Bilag 1.

IKEMA og POLLUX vurderes begge overordnet set at have lav risiko for bias. Det bemærkes, at begge studier er ublindede, hvilket medfører forbehold i vurderingen.

### 5.2.4 Effektestimater og vurdering

I det følgende beskrives evidensen for IsaCarDex og DaraLenDex.



Den sammenlignende analyse er behæftet med stor usikkerhed, da der ikke findes studier med hverken direkte sammenligning eller en fælles komparator. Data for overlevelse og for PFS vurderes dertil at være umodent, hvilket fagudvalget tager forbehold for i vurderingen. I Tabel 8 fremgår data for effektmålene til besvarelse af klinisk spørgsmål 1.





**Table 8. Resultater for klinisk spørgsmål 1 – IsaCarDex sammenlignet med DaraLenDex**

Effektmål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Samlet overlevelse (OS)	Medianoverlevelse i antal måneder (MKRF: 3 måneder)	Kritisk	-	-		Kan ikke kategoriseres	Moderat merværdi
	Median progressionsfri (PFS) i antal måneder (MKRF: 3 måneder)		-	-		Moderat merværdi	
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Andel patienter, der ophører med behandlingen pga. uønskede hændelser (MKRF: 10 %)	Kritisk	-	-	-	-	Kan ikke kategoriseres
Helbredsrelateret livskvalitet	Ændring i antal point over tid målt med EORTC QLQ-C30 (MKRF: 10 point)	Vigtig	-	-	-	-	Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	Andel patienter med bivirkninger af grad 3-4 (MKRF: 5 %)	Vigtig	-	-	-	-	Kan ikke kategoriseres
	Kvalitativ gennemgang af rapporterede bivirkninger						
<b>Konklusion</b>							
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at IsaCarDex samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end DaraLenDex. Behandlingerne vurderes ligeværdige.					
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Ikke vurderet da sammenligningen er indirekte. Risiko for bias fremgår af Bilag 1.					

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko.



### **Samlet overlevelse**

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

Median overlevelse er endnu ikke tilgængelig for hverken IsaCarDex-armen i IKEMA-studiet eller DaraLenDex-armen i POLLUX-studiet, hvorfor MAIC-analysens hazard ratio [redacted] er behæftet med stor usikkerhed og tillægges mindre vægt i vurderingen.

I MAIC-analysen blev PFS sammenlignet ved opfølgningstidspunkterne 20,7 måneder (IQR 19,4-22,1) for IsaCarDex og 25,4 måneder (0-32,7) for DaraLenDex. Det resulterede i en HR på [redacted] for PFS. Ved denne opfølgningstid var median PFS ikke nået for hverken IsaCarDex eller DaraLenDex.

I et efterfølgende data cut fra POLLUX med en median opfølgningstid på 44,3 måneder (0-50,1 måneder) blev median PFS for DaraLenDex estimeret til 44,5 måneder (34,1-ikke-estimerbar).

Baseret på den relative effektforskel for PFS, HR: [redacted] som fremgår af Tabel 8, har isatuximab foreløbigt en moderat merværdi vedrørende overlevelse.

Da median PFS ikke er nået i IsaCarDex-armen i IKEMA, kan merværdien ikke opgøres på den absolutte skala.

Fagudvalget vurderer, at IsaCarDex aggregeret har en moderat merværdi vedrørende samlet overlevelse, baseret på den relative effektforskel for PFS.

### **Behandlingsophør grundet uønskede hændelser**

Ansøger har ikke foretaget en kvantitativ analyse af behandlingsophør grundet uønskede hændelser. Vurderingen baseres derfor på en narrativ gennemgang af data fra IKEMA og POLLUX.

Andelen af patienter, der stoppede med behandlingen grundet uønskede hændelser, var 8 % (95 % CI: 4,37; 12,58) for IsaCarDex ved en median opfølgningstid på 20,7 måneder sammenlignet med DaraLenDex-armen, hvor andelen var 12 % (95 % CI) efter median 25,4 måneder. Det er fagudvalgets erfaring, at behandlingsophør grundet uønskede hændelser typisk sker løbende i behandlingsforløbet. Opfølgningstiden har derfor betydning for tolkningen af data. Konkret vurderes opfølgningstiden i IKEMA og POLLUX at være af sammenlignelig størrelsesorden (20,7 måneder vs. 25,4 måneder), og det vurderes, at behandlingsophør på grund af uønskede hændelser sker med sammenlignelig frekvens (8 % vs. 12 %).

På det foreliggende datagrundlag kan værdien af IsaCarDex sammenlignet med DaraLenDex ikke kategoriseres vedrørende effektmålet *behandlingsophør grundet uønskede hændelser*, da der ikke foreligger en sammenlignende analyse.



Fagudvalget vurderer, at den narrative gennemgang indikerer, at behandlingsophøret grundet uønskede hændelser er sammenligneligt for IsaCarDex og DaraLenDex.

#### **Helbredsrelateret livskvalitet**

Ansøger har ikke fundet det muligt at sammenholde helbredsrelateret livskvalitet fra IKEMA og POLLUX.

Helbredsrelateret livskvalitet er målt på EORTC QLQ-C30-værktøjet for både IsaCarDex i IKEMA og DaraLenDex i POLLUX.

I IKEMA er helbredsrelateret livskvalitet opgjort som en ændring fra baseline til *end of treatment* (EOT). Ændringen i overordnet status for helbred og livskvalitet (*Global Health Status*) fra baseline til afslutning af behandling var i IsaCarDex-armen på -11,9 point, mens den tilsvarende i CarDex-armen var på -6,14 point. Den negative værdi indikerer forværret helbredsrelateret livskvalitet. Generelt sås sammenlignelig udvikling i helbredsrelateret livskvalitet over tid i studiet for IsaCarDex og CarDex.

Fagudvalget vurderer, at data indikerer, at helbredsrelateret livskvalitet ikke ændres i betydende grad ved tillæg af isatuximab til CarDex.

I klinikken opstartes behandling for størstedelen, før der ses kliniske tegn på sygdom. Ved opstarten ses typisk et fald i livskvalitet som følge af bivirkninger. Herefter ses en bedring i livskvalitet, idet der sker en tilvænning til behandlingen, og evt. også fordi sygdommen responderer på behandlingen.

Ansøger har inkluderet data fra POLLUX, hvor helbredsrelateret livskvalitet er opgjort som tid til forbedret livskvalitet (*Global Health Status*). I DaraLenDex-armen var median tid til forbedring 6,6 måneder fra baseline, mens den var 6,5 måneder i LenDex-armen (HR: 1,03 (95 % CI: 0,81-1,30)) [22].

Fagudvalget har valgt at inddrage data fra en senere publikation fra POLLUX [7], som viser udviklingen i helbredsrelateret livskvalitet (*Global Health Status*) fra baseline. Generelt sås sammenlignelig udvikling i helbredsrelateret livskvalitet over tid i studiet for DaraLenDex og LenDex, idet livskvaliteten falder ved opstart af behandling, hvorefter den bedres. Numerisk ses større forbedring med DaraLenDex, som bibeholdes over tid, men der sås ikke klinisk betydende forskelle mellem DaraLenDex og LenDex (mindste klinisk relevante forskel: 10 point).

På det foreliggende datagrundlag kan værdien af IsaCarDex sammenlignet med DaraLenDex ikke kategoriseres vedrørende effektmålet *livskvalitet*, jf. Medicinrådets metoder.

#### **Bivirkninger**

Ansøger har ikke udført en sammenlignende analyse for andelen af patienter med grad 3-4 bivirkninger, og vurderingen baseres derfor på en narrativ gennemgang af data fra IKEMA og POLLUX.

Andelen af patienter, der oplevede grad 3-4 uønskede hændelser, er lavere for IsaCarDex (77 %) sammenlignet med DaraLenDex (89 %) efter en median opfølgningstid på hhv.



20,7 måneder og 25,4 måneder. En tabel med de rapporterede uønskede hændelser af grad  $\geq 3$  for IsaCarDex og DaraLenDex fremgår af Bilag 3. Det bemærkes, at der er usikkerhed forbundet med forskellen i opfølgningstid (20,7 måneder vs. 25,4 måneder), men overordnet set vurderes opfølgningstiden i IKEMA og POLLUX at være af sammenlignelig størrelsesorden.

I IsaCarDex-armen i IKEMA døde 3 % af patienterne som følge af uønskede hændelser, mens den tilsvarende andel i DaraLenDex-armen i POLLUX var 3,9 %.

Typen af grad  $\geq 3$  uønskede hændelser er nogenlunde sammenlignelig for IsaCarDex og DaraLenDex. Dog er der for IsaCarDex vs. DaraLenDex en større andel med  $\geq$  grad 3 pneumoni (21 % vs. 12 %) og trombocytopeni (30 % vs. 13,8 %), men færre tilfælde af neutropeni (19 % vs. 54,1 %) og diarré (3 % vs. 7,1 %). Fagudvalget er bekendt med, at både carfilzomib, lenalidomid og daratumumab er associeret med øget forekomst af luftvejsinfektioner. Det bemærkes, at der ses mere pneumoni ved behandling med IsaCarDex sammenlignet med DaraLenDex (21 % vs. 14 %), hvilket muligvis kan forklares ved, at patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom var ekskluderet i POLLUX, men ikke i IKEMA. Denne patientgruppe er netop mere sårbar over for luftvejsinfektioner.

På det foreliggende datagrundlag kan værdien af IsaCarDex sammenlignet med DaraLenDex ikke kategoriseres vedrørende effektmålet bivirkninger, da der ikke foreligger en sammenlignende analyse.

Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilerne er forskellige, men dog sammenlignelige i sværhedsgrad. Ved nedsat nyrefunktion, gastrointestinale problematikker eller svært nedsat lungefunktion vurderer fagudvalget, at bivirkningsprofilen ved behandling med IsaCarDex er mindre belastende end ved DaraLenDex. Omvendt vurderes det, at bivirkningsprofilen ved behandling med DaraLenDex vil være mindre belastende hos patienter med hjerte-kar-sygdom, idet carfilzomib er associeret med hjerte-kar-bivirkninger.

### 5.2.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af IsaCarDex sammenlignet med DaraLenDex til patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget en behandling, ikke kan kategoriseres på det nuværende datagrundlag. Fagudvalget vurderer også, at IsaCarDex ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end DaraLenDex. Denne vurdering baseres på data for samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse, som indikerer, at der muligvis er en gevinst ved anvendelse af IsaCarDex fremfor DaraLenDex (OS [redacted] og PFS [redacted]). Dog er disse data yderst umodne, idet median PFS ikke er nået i IsaCarDex-armen i IKEMA, og median OS ikke er nået i hverken IKEMA eller POLLUX. En narrativ gennemgang indikerer samtidig, at bivirkningsprofilerne er sammenlignelige i sværhedsgrad, og at der er sammenlignelig helbredsrelateret livskvalitet.

Der tages forbehold for, at datamaterialet – særligt for IsaCarDex – er spinkelt (ansøgers MAIC-analyse baseres på en ESS for IsaCarDex på [redacted] og 286 patienter for



DaraLenDex). Dernæst er opfølgningstiden endnu kort, hvilket udgør en væsentlig usikkerhed særligt vedrørende overlevelsen.

Samlet set vurderer fagudvalget, at IsaCarDex er et ligeværdigt behandlingsalternativ sammenlignet med DaraLenDex, baseret på det forelæggende datagrundlag. Denne ligestilling gælder 60 % af patienterne, idet der tages hensyn til, at den tilbageværende andel på 40 % har relevant komorbiditet såsom neuropati, gastrointestinal sygdom og lunge-, hjerte- eller nyresygdom, som har betydning for valg af behandling. Behandling med IsaCarDex medfører også flere hospitalsbesøg, hvilket kan have betydning for nogle patienter. Det skyldes, at administrationen af carfilzomib (i.v.) i IsaCarDex-kombinationen kræver flere hospitalsbesøg sammenlignet med administrationen af DaraLenDex (subkutan injektion + tablet).

## 5.3 Klinisk spørgsmål 2

*Hvilken værdi har IsaCarDex sammenlignet med DaraBorDex for patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget en behandling, og som er lenalidomid-refraktære?*

### 5.3.1 Litteratur

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 har ansøger inddraget studierne IKEMA, ENDEAVOR OG CASTOR. IKEMA er beskrevet under 5.2.1. CASTOR og ENDEAVOR er opsummeret herunder.

#### CASTOR

CASTOR undersøger effekt og sikkerhed af DaraBorDex og BorDex. CASTOR er et randomiseret, open-label, placebokontrolleret fase 3-studie med patienter med knoglemarvskræft, der tidligere havde modtaget mindst én linje af behandling og var i progression. I alt blev 498 patienter rekrutteret mellem september 2014 og september 2015 fra 115 centre fordelt på 16 lande i Europa, Nordamerika, Sydamerika og Asien/Oceanien. Patienterne var alle  $\geq 18$  år og havde opnået partielt respons på mindst én tidligere behandling. Effektmål og in- og eksklusionskriterier fremgår af Tabel 3. Patienterne blev fordelt 1:1, og der blev i randomiseringen taget højde for ISS (stade I, II eller III), antallet af tidligere behandlinger (1 vs. 2 eller 3 vs.  $> 3$ ) og tidligere behandling med bortezomib (ja vs. nej). I alt blev 251 patienter randomiseret til DaraBorDex og 247 til BorDex.

Baselinekarakteristika fremgår af Tabel 4, og doseringen var som beskrevet Tabel 9.

Det nyeste *cut-off* var med en median opfølgningstid på 40 måneder, men i netværksmetaanalysen, som indgår i vurderingen af klinisk spørgsmål 2, anvendes *data cut-off* på median 19,4 måneder, da det er tættest på opfølgningstiden for IKEMA (median 20,7 måneder).



**Tabel 9. Dosering for DaraBorDex og BorDex i CASTOR**

CASTOR	
DaraBorDex, hvoraf BorDex gives i maks. 8 serier af 21 dage, mens daratumumab gives indtil progression eller uacceptabel toksicitet	
Daratumumab 16 mg/kg i.v.	Serie 1-3: dag 1, 8 og 15 Serie 4-8: dag 1, herefter 1 gang hver 4. uge
Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> s.c.	Serie 1-8: dag 1, 4, 8 og 11
Dexamethason 20 mg p.o.	Dag 1, 2, 5, 8, 9, 11 og 12
BorDex i maks. 8 serier af 21 dage	
Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> s.c.	Serie 1-8: dag 1, 4, 8 og 11
Dexamethason 20 mg p.o.	Serie 1-8: dag 1, 2, 5, 8, 9, 11 og 12

### ENDEAVOR

ENDEAVOR undersøger effekt og sikkerhed af CarDex og BorDex. ENDEAVOR er et randomiseret, open-label, placebokontrolleret fase 3-studie i patienter med relaps eller refraktær knoglemarvskræft, der tidligere havde modtaget 1-3 linjers behandling. Patienterne var alle  $\geq 18$  år og havde opnået partielt respons på mindst én tidligere behandling. Tidligere behandlingskombinationer med carfilzomib eller bortezomib var tilladt, hvis patienterne havde opnået minimum partielt respons før relaps eller progression, ikke ophørte behandlingen grundet uacceptabel toksicitet og havde haft mindst 6 måneders pause fra behandling med proteasominhibitorer forud for deltagelsen i studiet.

Effekt mål og in- og eksklusionskriterier fremgår af Tabel 3.

Patienterne blev rekrutteret fra 198 forskellige sites fra Nordamerika, Sydamerika, Asien/Oceanien og Europa. I alt blev 929 patienter rekrutteret mellem juni 2012 og juni 2014. Patienterne blev randomiseret 1:1, så 464 patienter blev tildelt CarDex, og 465 blev tildelt BorDex. Der blev i randomiseringen taget højde for, om patienterne tidligere havde fået proteasominhibitorer (ja/nej) og antal tidligere behandlinger (I vs. II-III). Baselinekarakteristika fremgår af Tabel 4, og doseringen var som beskrevet i Tabel 10.

Det nyeste *data cut* på 44,7 måneder for CarDex og 43,7 måneder for BorDex er anvendt i netværksmetaanalysen, som anvendes til at vurdere klinisk spørgsmål 2.



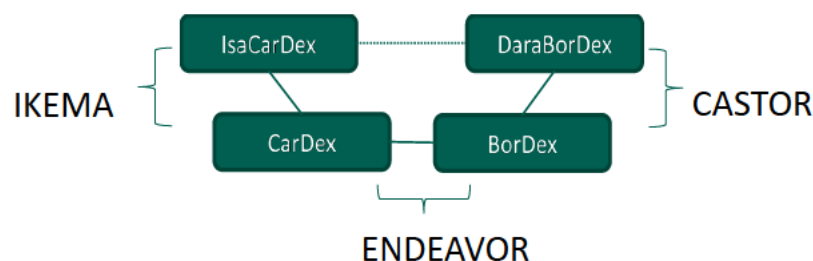
**Table 10. Dosing for CarDex and BorDex in ENDEAVOR**

ENDEAVOR	
CarDex i serier af 28 dage indtil progression eller uacceptabel toksicitet	
Carfilzomib 56 mg/m <sup>2</sup> i.v.	Dag 1, 8, 9, 15 og 16, dog 20 mg/m <sup>2</sup> på dag 1 og 2 i serie 1
Dexamethason 20 mg p.o.	Dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23
BorDex i serier af 21 dage indtil progression eller uacceptabel toksicitet	
Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> s.c.	Dag 1, 4, 8 og 11
Dexamethason 20 mg p.o.	Dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12

### 5.3.2 Databehandling og analyse

Da der ikke findes direkte sammenligninger mellem IsaCarDex og andre komparatorer end CarDex, har ansøger udført en netværksmetaanalyse (NMA) baseret på et klinisk systematisk litteraturreview for at belyse IsaCarDex over for DaraBorDex. Fagudvalget har valgt at supplere denne med en naiv gennemgang af data fra CASTOR og IKEMA.

En NMA kan udføres, når der ikke findes tilgængelige direkte sammenligninger mellem flere behandlingsalternativer. Dog er det en forudsætning, at karakteristika ved studierne, dvs. populationer, interventioner, fælles komparatorer, opfølgning m.m., er tilstrækkelig ens til at gøre analysen metodisk forsvarlig. Netværket er illustreret i Figur 1 og er baseret på data fra tre kliniske studier: IKEMA, CASTOR og ENDEAVOR. Effektmålene OS og PFS belyses via analysen, mens livskvalitet og behandlingsophør pga. uønskede hændelser samt bivirkninger ikke er inkluderet. I stedet er der foretaget en narrativ sammenligning.





Ansøger har ikke foretaget analyserne for subpopulationen, som er lenalidomid-refraktær som specificeret i det kliniske spørgsmål. I stedet er ITT-populationerne i ENDEAVOR og IKEMA anvendt samt subpopulationen i CASTOR, som kun har modtaget 1-3 tidligere behandlinger. Ansøger argumenterer for, at populationerne anvendt i analyserne er repræsentative for den lenalidomid-refraktære population, idet der ikke er væsentlig forskel på hazard ratio for PFS i ITT-populationen sammenlignet med den lenalidomid-refraktære population inden for de enkelte studier (fx IKEMA: 0,53 (95 % CI: 0,36-0,89) vs. 0,6 (95 % CI: 0,34-1,06)), se Tabel 11. Ansøger mener således, at resultaterne fra NMA'en er repræsentative for den lenalidomid-refraktære population.

Tilsvarende data er ikke præsenteret for OS.

**Tabel 11. Hazard ratios for PFS**

	IKEMA	CASTOR	ENDEAVOR
ITT	0,53 (0,36-89) Andel lenalidomid-refraktære: - IsaCarDex (32 %) - CarDex (34 %)	0,31 (0,25-0,40) * Andel lenalidomid-refraktære: - DaraBorDex (24 %) - BorDex (33 %)	0,53 (0,43-0,65) Andel lenalidomid-refraktære: - CarDex (24,4 %) - BorDex (26,2 %)
Lenalidomid-refraktær subpopulation	0,6 (0,34-1,06)	0,44 (0,28-0,68)	0,8 (0,57-1,11)

\*HR for subpopulation, som kun har modtaget 1-3 tidligere behandlinger.

Fagudvalget vurderer, at analysen kan anvendes, da resultaterne forventes at være repræsentative for den lenalidomid-refraktære population. I vurderingen er der lagt vægt på, at hazard ratios er sammenlignelige, og at andelen af lenalidomid-refraktære patienter er omtrent lige store i studierne (mellem 24 % og 34 %), se Tabel 11. Det bemærkes også, at hvis analysen blev foretaget for den lenalidomid-refraktære subgruppe, ville datamaterialet blive meget spinkelt.

Herudover vurderer fagudvalget også, at de tre studier er tilstrækkelig ens til at indgå i en samlet NMA. Dog bemærkes følgende punkter:

**Opfølgningstid:** CASTOR og ENDEAVOR er ældre studier med påbegyndelse i hhv. 2014 og 2012, som har længere opfølgningstid (hhv. 40 og 44,3 måneder) sammenlignet med IKEMA (20,7 måneder). Herved introduceres usikkerheder i analysen, da datamodenheden er forskellig, og da behandlingssekvensen for patienternes efterfølgende behandling har ændret sig over tid. Det betyder, at det er svært at sammenstille data, særligt for den samlede overlevelse.

**Lægemedeldoseringer og administration:** Doseringerne anvendt i studierne svarer i store træk til dansk klinisk praksis. Der ses mindre forskelle, som ikke har klinisk relevans. Der ses forskelle på, om daratumumab administreres s.c. eller i.v., men det er tidligere vist, at administrationsvej ikke har betydning for effekt [23].

**Populationer:** Overordnet set ligner patientpopulationerne hinanden, fx hvad angår parametre som alder og cytogenetisk profil. Der er dog mindre forskelle som





aldersspændet, der er lidt bredere i CASTOR sammenlignet med de to andre studier, og for IKEMA-studiet er en lidt større andel af patienterne behandlingsrefraktære sammenlignet med de to andre studier.

### **5.3.3 Evidensens kvalitet**

Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af Bilag 1.

IKEMA og ENDEAVOR vurderes begge overordnet set at have lav risiko for bias, mens der er forbehold vedrørende CASTOR. Det bemærkes, at alle tre studier er ublindede, hvilket medfører forbehold i vurderingen. Dernæst er det uklart, hvordan randomiseringen foregik i CASTOR.

### **5.3.4 Effektestimater og vurdering**

I det følgende beskrives evidensen for IsaCarDex sammenlignet med DaraBorDex.

I Tabel 12 fremgår data for effektmålene til besvarelse af klinisk spørgsmål 2.



**Table 12. Results for clinical question 2 – IsaCarDex compared with DaraBorDex**

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Samlet overlevelse (OS)	Medianoverlevelse i antal måneder (MKRF: 3 måneder)	Kritisk	-	-	██████████	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Median progressionsfri (PFS) i antal måneder (MKRF: 3 måneder)		-	-	██████████	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Andel patienter, der ophører med behandlingen pga. uønskede hændelser (MKRF: 10 %)	Kritisk	-	-	-	-	Kan ikke kategoriseres
Helbredsrelateret livskvalitet	Ændring i antal point over tid målt med EORTC QLQ-C30 (MKRF: 10 point)	Vigtigt	-	-	-	-	Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	Andel patienter med bivirkninger af grad 3-4 (MKRF: 5 %)	Vigtigt	-	-	-	-	Kan ikke kategoriseres
	Kvalitativ gennemgang af rapporterede bivirkninger						

**Konklusion**



---

<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>	Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at IsaCarDex samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end DaraBorDex.
--	--

---

<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>	Ikke vurderet da sammenligningen er indirekte. Risiko for bias fremgår af Bilag 1.
--	--

---

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko.



### Samlet overlevelse

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

### NMA

Median overlevelse er ikke tilgængelig for IsaCarDex-armen i IKEMA-studiet eller DaraBorDex-armen i CASTOR-studiet, hvorfor hazard ratio for OS, HR: [REDACTED] fra ansøgers NMA er behæftet med stor usikkerhed og tillægges mindre vægt i vurderingen.

### Narrativ sammenligning

I CASTOR blev median PFS opgjort til 16,7 måneder i DaraBorDex-armen efter en median opfølgningstid på 40 måneder. Median PFS er endnu ikke nået for IsaCarDex i IKEMA, men 2-års PFS er estimeret til [REDACTED] hvilket indikerer, at IsaCarDex er forbundet med en længere PFS sammenlignet med DaraBorDex. Dette understøttes af PFS-rater ved 12 og 18 måneder, som viser hhv. ~80 % vs. ~60 % til fordel for IsaCarDex og ~70 % vs. 48 %, ligeledes til fordel for IsaCarDex, se Tabel 13.

**Tabel 13. Data fra IKEMA og CASTOR til narrativ sammenligning samt komparative estimater fra NMA**

Event	IKEMA		CASTOR		NMA
	IsaCarDex Median FU: 20,7 mdr.	CarDex	DaraBorDex Median FU: 40 mdr. (Mateos 2020)	BorDex	IsaCarDex vs. DaraBorDex
<b>OS</b>					[REDACTED]
Median	NR	NR	NR	NR	
Rate på 20,7 måneder	83 %	80 %	-	-	
Rate på 24 måneder	NR	NR	71 %	59 %	
<b>PFS</b>					[REDACTED]
Median	NR	19,15 måneder (95 % CI: 15,77- NR)	16,7 måneder	7,1 måneder	



Event	IKEMA		CASTOR		NMA
	IsaCarDex Median FU: 20,7 mdr.	CarDex	DaraBorDex Median FU: 40 mdr. (Mateos 2020)	BorDex	IsaCarDex vs. DaraBorDex
12 måneder rate	~80 %*	~70 %*	~60 %*	~20 %*	
18 måneder rate	~70 %*	~55 %*	48,0 %	7,9 %	
24 måneder rate	██████████**	~45 %*	~35 %*	~5 %*	

NR: Not reached. \*Aflæst på Kaplan-Meier-kurve.\*\*Estimeret rate.

Ansøgers NMA viser imidlertid ikke, at der er væsentlig forskel, idet hazard ratio for PFS ikke angiver forskel på IsaCarDex og DaraBorDex (HR: ██████████).

Fagudvalget vurderer samlet set, at værdien af isatuximab vedrørende samlet overlevelse ikke kan kategoriseres, da datagrundlaget ikke tillader en kategorisering.

Der er usikkerhed forbundet med det nuværende datagrundlag. Fagudvalget har fundet, at patientpopulationerne i studierne er sammenlignelige, hvad angår baselinekarakteristika, hvilket underbygger, at ansøgers NMA er anvendelig. Dog viser en sammenligning af PFS for komparatorarmene i studierne, at de ikke klarer sig lige så godt som forventet, hvilket kan indikere, at der er (uidentificeret) forskel mellem populationerne: CarDex-armen i IKEMA klarer sig bedre sammenlignet med CarDex-armen i ENDEAVOR, hvad angår PFS. Ved aflæsning på Kaplan-Meier-kurverne ses overlevelseshaster ved 6 måneder på ~85 % og ~78 % for CarDex-armene i hhv. IKEMA og ENDEAVOR. Og tilsvarende ved 12 måneder var raterne ~70 % og ~62 %. Da behandlingsarmene i IKEMA er velafbalancerede, er det muligt, at patienterne samlet set klarer sig bedre i IKEMA end i ENDEAVOR. Ligeledes klarer BorDex-armen i ENDEAVOR sig bedre end BorDex-armen i CASTOR. Både NMA og særligt en naiv sammenligning af studiedata skal derfor tolkes med forsigtighed.

#### Fagudvalgets overvejelser

Fagudvalget finder det bemærkelsesværdigt, at resultatet af NMA'en ikke er til fordel for IsaCarDex, da narrativ gennemgang af data fra IKEMA og CASTOR, som ovenfor nævnt, indikerer bedre effekt af IsaCarDex. Samtidig er det også fagudvalgets kliniske erfaring, at DaraBorDex og CarDex er omtrent lige gode vedrørende PFS. Det taler for, at IsaCarDex er bedre end DaraBorDex. Fagudvalget hæfter sig også ved, at IsaCarDex i NMA'en ikke er bedre end DaraBorDex, på trods af at IsaCarDex muligvis er bedre end DaraLenDex, (om end datagrundlaget er for umodent til at det kan afgøres).

Baseret på disse overvejelser vurderer fagudvalget, at IsaCarDex ikke er ringere end DaraBorDex og muligvis også bedre end DaraBorDex.



### **Behandlingsophør grundet uønskede hændelser**

Ansøger har ikke leveret en sammenlignende analyse for effektmålet. Derfor inddrages data narrativt fra IKEMA og CASTOR.

Den procentvise andel af patienter, der ophører med behandling grundet uønskede hændelser var 8 % i IsaCarDex-armen i IKEMA og 10 % i DaraBorDex-armen i CASTOR ved sammenlignelige median-opfølgningstider på hhv. 20,7 måneder og 19,4 måneder.

Baseret på de tilgængelige data er det formelt set ikke muligt at kategorisere værdien af IsaCarDex, jf. Medicinrådets metoder, da der ikke foreligger absolutte og relative effektforskelle.

Fagudvalget vurderer, at IsaCarDex og DaraBorDex er sammenlignelige, hvad angår behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

### **Helbredsrelateret livskvalitet**

Helbredsrelateret livskvalitet er målt på EORTC QLQ-C30-værktøjet for både IsaCarDex i IKEMA og DaraBorDex i CASTOR, men da data i studierne opgøres på forskellig vis, har ansøger ikke fundet det muligt at foretage en sammenlignende analyse.

I IKEMA er helbredsrelateret livskvalitet opgjort som en ændring fra baseline til *end of treatment* (EOT). Ændringen i overordnet status for helbred og livskvalitet (*Global Health Status*) fra baseline til afslutning af behandling var i IsaCarDex-armen på -11,9 point, mens den tilsvarende i CarDex-armen var på -6,14 point. Den negative værdi indikerer forværret helbredsrelateret livskvalitet. Det svarer til en forskel mellem behandlingerne på 5,76 point, hvilket er mindre end den mindste klinisk relevante forskel på 10 point. Generelt sås sammenlignelig udvikling i helbredsrelateret livskvalitet over tid i studiet for IsaCarDex og CarDex.

I CASTOR er helbredsrelateret livskvalitet opgjort som tid til forbedret livskvalitet. I DaraBorDex-armen var median tid til forbedring 5,0 måneder fra baseline, mens den var 5,1 måneder i BorDex-armen (HR: 0,99 (0,76-1,29)).

På det foreliggende datagrundlag kan værdien af IsaCarDex sammenlignet med DaraBorDex ikke kategoriseres vedrørende effektmålet *livskvalitet*, jf. Medicinrådets metoder.

### **Bivirkninger**

Bivirkninger er et vigtigt effektmål for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne.

Ansøger har ikke udført en sammenlignende analyse for andelen af patienter med grad 3-4 bivirkninger, og vurderingen baseres derfor på en narrativ gennemgang af data fra IKEMA og CASTOR.

Efter en median behandlingstid på 18,5 måneder i IsaCarDex-armen i IKEMA og 13,4 måneder i DaraBorDex-armen i CASTOR var andelen af patienter, der oplevede uønskede hændelser af grad 3 eller værre, sammenlignelig for IsaCarDex (77 %) og DaraBorDex (76,1 %). De forskellige uønskede hændelser af grad  $\geq 3$  fremgår af tabellen i Bilag 3.



Det bemærkes, at der for IsaCarDex-armen sammenlignet med DaraBorDex-armen var højere incidens af hypertension (20 % vs. 6,6 %), pneumoni (21 % vs. 9,9 %), anæmi (22 % vs. 15,2 %) og neutropeni (19 % vs. 13,6 %). Omvendt var forekomsten af uønskede hændelser lavere for IsaCarDex sammenlignet med DaraBorDex for trombocytopeni (30 % vs. 45,7 %) og perifer neuropati (0 % vs. 4,5 %). Det bemærkes, at perifer neuropati er en alvorlig bivirkning, da det kan blive en permanent tilstand, mens de øvrige bivirkninger oftest er reversible.

På det foreliggende datagrundlag kan værdien af IsaCarDex sammenlignet med DaraBorDex ikke kategoriseres vedrørende effektmålet *bivirkninger*, jf. Medicinrådets metoder, da der ikke foreligger en sammenlignende analyse.

Fagudvalget vurderer, at de to bivirkningsprofiler er forskellige, men ens i sværhedsgrad. Hvilken behandling der er at foretrække, vil være en vurderingssag i samarbejde med patienten i de individuelle tilfælde og komme an på den enkelte patients øvrige komorbiditet. Det er også relevant at bemærke, at behandlingsvarigheden er forskellig for de to behandlinger, da IsaCarDex gives indtil progression eller uacceptabel toksicitet, mens det for DaraBorDex kun er daratumumab, som gives indtil progression eller uacceptabel toksicitet, mens bortezomib og dexamethason gives i maks. 8 serier. Det kan have betydning for valg af behandling. I vurderingen tages der forbehold for usikkerhederne, der er i de kliniske studier, og den relativt korte opfølgningstid, der er data for.

### 5.3.5 Fagudvalgets konklusion

Den samlede værdi af IsaCarDex sammenlignet med DaraBorDex til patienter med knoglemarvskræft, som er lenalidomid-refraktære, kan ikke kategoriseres, jf. Medicinrådets metoder.

Fagudvalget vurderer dog, at IsaCarDex samlet set ikke er et ringere behandlingsalternativ end DaraBorDex, og muligvis også bedre end DaraBorDex. Vurderingen er baseret på en naiv sammenligning af PFS-rater fra studierne IKEMA og CASTOR samt en indirekte analyse (NMA) af PFS baseret på studierne IKEMA, CASTOR og ENDEAVOR. Den naive sammenligning indikerer, at IsaCarDex er forbundet med en væsentlig længere PFS sammenlignet med DaraBorDex, mens NMA'en ikke viser forskel. Fagudvalget bemærker følgende:

- Der er usikkerhed forbundet med det nuværende datagrundlag, og både NMA og særligt den naive sammenligning af studiedata skal derfor tolkes med forsigtighed.
- Det er fagudvalgets kliniske erfaring, at DaraBorDex og CarDex er omtrent lige gode vedrørende PFS, hvilket taler for, at tillæg af isatuximab til CarDex er en bedre behandlingsmulighed end DaraBorDex.
- I henhold til resultaterne i klinisk spørgsmål 1 er der tendens til (dog umodne data), at IsaCarDex er bedre end DaraLenDex, som er det foretrukne behandlingsvalg til 2. linje. Det taler for, at IsaCarDex er bedre end DaraBorDex.



Derudover har en narrativ gennemgang af bivirkningsdata fra IKEMA og CASTOR vist, at bivirkningsprofilerne for IsaCarDex og DaraBorDex er forskellige, men ens i sværhedsgrad, og hvilken bivirkningsprofil der er at foretrække, vil være en vurderingssag i de individuelle tilfælde og komme an på den enkelte patients øvrige komorbiditet.

Fagudvalget fremhæver, at IsaCarDex er et velkomment behandlingstilbud til patientpopulationen, som er lenalidomid-refraktær, idet der er behov for nye behandlinger til patientgruppen. Mange patienter i denne gruppe vil enten ikke kunne tåle bortezomib (neuropati) eller carfilzomib (fx pga. hjerteinsufficiens). Nogle vil også være bortezomib-refraktære pga. progression under BorLenDex/DaraMelPredBor (VRD/D-MPV) i 1. linje. Det har derfor betydning, at både IsaCarDex og DaraBorDex er tilgængelige behandlingsmuligheder.

## 5.4 Klinisk spørgsmål 3

*Hvilken værdi har IsaCarDex sammenlignet med CarDex for patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget en behandling, og som er lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante?*

### 5.4.1 Litteratur

Er behandlet samlet under 5.1.1.

### 5.4.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøgers analyse består af en direkte sammenligning af IsaCarDex over for CarDex baseret på IKEMA-studiet.

Ansøger har ikke foretaget analyserne for subpopulationen, som er lenalidomid-refraktær og bortezomib-intolerant som specificeret i det kliniske spørgsmål. I stedet er ITT-populationen fra IKEMA anvendt. Ansøger argumenterer for, at ITT-populationen er repræsentativ for den lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante population, idet der ikke er væsentlig forskel på hazard ratio for PFS i ITT-populationen sammenlignet med relevante subpopulationer i IKEMA, se Tabel 14. Ansøger mener således, at resultaterne fra ITT-populationen er repræsentative for den lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante population.

Tilsvarende data er ikke præsenteret for OS.





**Tabel 14. Hazard ratios for PFS i IKEMA**

Populationer	PFS
ITT-population	HR: 0,53 (95 % CI: 0,36-89)  Andel lenalidomid-refraktære: - IsaCarDex (32 %) - CarDex (34 %)
Lenalidomid-refraktær subpopulation	HR: 0,60 (95 % CI: 0,34-1,06)
Bortezomib-refraktær subpopulation	HR: 0,62 (95 % CI: 0,33-1,16)
Subpopulation, som tidligere er behandlet med proteasom-inhibitor (PI) eller immunmodulerende behandling (IMiD)*	HR: 0,78 (95 % CI: 0,26-2,32)

\*Størstedelen af patienterne, som tidligere var behandlet med en PI, havde modtaget bortezomib (87,7 %), og næsten halvdelen af patienterne, som tidligere var behandlet med en IMiD, havde modtaget lenalidomid. Derudover var 15 % af den totale population refraktære over for både lenalidomid og bortezomib.

Fagudvalget vurderer, at analysen kan anvendes, da resultaterne forventes at være repræsentative for den lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante population. I vurderingen er der lagt vægt på, at hazard ratios er sammenlignelige, se Tabel 14. Det bemærkes også, at hvis analysen blev foretaget for den lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante subgruppe, ville datamaterialet blive meget spinkelt.

Effektestimaterne for IKEMA-studiet er angivet i Tabel 15 og er baseret på en median opfølgningstid på 20,7 måneder.

#### 5.4.3 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (Bilag 2).

Som beskrevet i Bilag 2 er der nedgraderet for inkonsistens, indirekthed og unøjagtighed.

Evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

Vurdering af risikoen for bias ved IKEMA fremgår af Bilag 1.

#### 5.4.4 Effektestimater og kategorier

I Tabel 15 fremgår de absolutte og relative effektforskelle for sammenligningen af IsaCarDex og CarDex på baggrund af IKEMA-studiet, som anvendes i Medicinerådets vurdering af klinisk spørgsmål 3.



**Table 15. Resultater for klinisk spørgsmål 3 – IsaCarDex sammenlignet med CarDex**

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Samlet overlevelse (OS)	Medianoverlevelse i antal måneder (MKRF: 3 måneder)	Kritisk	-	-		Kan ikke kategoriseres	Moderat
	Median progressionsfri (PFS) i antal måneder (MKRF: 3 mdr.)		-	-	HR: 0,53 (0,36; 0,89)	Moderat merværdi	
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Andel patienter, der ophører behandlingen pga. uønskede hændelser (MKRF: 10 %)	Kritisk	-5,46 %	Kan ikke kategoriseres	RR: 0,61 (0,32; 1,17)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Helbredsrelateret livskvalitet	Ændring i antal point over tid målt med EORTC QLQ-C30 (MKRF: 10 point)	Vigtigt		Kan ikke kategoriseres	-	-	Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	Andel patienter med bivirkninger af grad 3-4 (MKRF: 5 %)	Vigtigt	9,62 %	Kan ikke kategoriseres	RR: 1,14 (0,99;1,33)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Kvalitativ gennemgang af rapporterede bivirkninger		-	-	-	-	
<b>Konklusion</b>							
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Fagudvalget vurderer, at IsaCarDex har en merværdi af ukendt størrelse sammenlignet med CarDex.					
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Meget lav.					

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko.



### **Samlet overlevelse**

Som beskrevet i protokollen er effektmålet samlet overlevelse kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Da OS-data ikke er modne, inddrages PFS-data som surrogat for OS i henhold til protokollen for vurderingen af IsaCarDex. PFS anses af den grund for et kritisk effektmål [24].

OS-data fra IKEMA var forventeligt ikke modne ved interimopgørelsen af data (20,7 måneder), idet 31 (17 %) af patienterne behandlet med IsaCarDex var døde, mens det tilsvarende tal for CarDex var 25 (20 %), [redacted] Median OS er ikke nået i nogen af behandlingsarmene.

Den mediane PFS var 19,5 måneder (95 % CI: 15,77; ubestemt) for CarDex, mens den ikke var nået for IsaCarDex, HR: 0,53 (95 % CI: 0,36; 0,89).

Baseret på den relative effektforskel for PFS, HR: 0,53 (95 % CI: 0,36; 0,89), har IsaCarDex foreløbigt en moderat merværdi vedrørende effektmålet samlet overlevelse.

Da median PFS ikke er nået i IsaCarDex-armen i IKEMA, kan merværdien ikke opgøres på den absolutte skala.

Fagudvalget vurderer, at IsaCarDex aggregeret har en moderat merværdi vedrørende samlet overlevelse baseret på HR for PFS. Dette understøttes af, at HR-punktestimatet for OS også er til fordel for IsaCarDex.

### **Behandlingsophør grundet uønskede hændelser**

Effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser er kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne.

Ved en median opfølgningstid på 20,7 måneder var andelen af patienter, der ophørte behandling grundet uønskede hændelser, lavere for IsaCarDex, hvor 8,47 % (95 % CI: 4,37; 12,58), n=15) var ophørt med behandling sammenlignet med 13,93 % ((95 % CI: 7,79; 20,08), n=17) behandlet med CarDex. Det svarer til en forskel på -5,46 %-point til fordel for IsaCarDex. Den relative risiko er RR: 0,61 (95 % CI: 0,32; 1,17).

Baseret på den relative effektforskel RR: 0,61 (95 % CI: 0,32; 1,17) kan værdien af isatuximab ikke kategoriseres vedrørende behandlingsophør grundet uønskede hændelser, da konfidensintervallet er bredt og krydser 1.

Baseret på den absolutte effektforskel -5,46 %-point kan værdien ikke kategoriseres, da ansøger ikke har angivet et konfidensinterval for forskellen. Punktestimatet for forskellen overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point.

Samlet set vurderer fagudvalget, at værdien ikke kan kategoriseres vedrørende behandlingsophør grundet uønskede hændelser. Data indikerer, at isatuximab i tillæg til CarDex ikke giver mere toksicitet, som fører til behandlingsophør.

### **Helbredsrelateret livskvalitet**

Helbredsrelateret livskvalitet er et vigtigt effektmål for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi sygdommens symptomer og bivirkninger til behandlingerne kan



påvirke patientens livskvalitet. Der findes ingen kurative behandlingsformer, og en række lægemidler gives kontinuerligt indtil relaps. Patienter med knoglemarvskræft er således i behandling en stor del af tiden.

I IKEMA blev helbredsrelateret livskvalitet opgjort med spørgeskemaet EORTC QLQ-C30. Helbredsrelateret livskvalitet blev målt ved baseline, undervejs i studiet og ved afslutningen af behandlingen. Ændringen i overordnet status for helbred og livskvalitet (*Global Health Status*) fra baseline til afslutning af behandling var i IsaCarDex-armen på -11,9 point, mens den tilsvarende i CarDex-armen var på -6,14 point. Den negative værdi indikerer forværret helbredsrelateret livskvalitet. Det svarer til en forskel mellem behandlingerne på 5,76 point, hvilket er mindre end den mindste klinisk relevante forskel på 10 point. Generelt sås sammenlignelig udvikling i helbredsrelateret livskvalitet over tid i studiet for IsaCarDex og CarDex.

Baseret på den absolutte effektforskel på 5,76 point i *Global Health Status* målt med EORTC QLQ-C30 kan merværdien af IsaCarDex ikke kategoriseres, da ansøger ikke har opgjort et konfidensinterval for forskellen. Fagudvalget vurderer, at IsaCarDex er sammenlignelig med komparator vedrørende helbredsrelateret livskvalitet, da effektforskellen er mindre end den mindste klinisk relevante forskel.

### **Bivirkninger**

Bivirkninger er et vigtigt effektmål for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne.

Efter en median behandlingstid på 80 uger i IsaCarDex-armen og 61,4 uger i CarDex-armen havde hovedparten af patienterne i IKEMA oplevet en eller flere uønskede hændelser (97 % i IsaCarDex-armen og 96 % i CarDex-armen). Andelen, som oplevede en eller flere grad  $\geq 3$  uønskede hændelser, var 77 % og 67 % for hhv. IsaCarDex og CarDex, hvilket svarer til en absolut forskel på 10 %-point og en relativ risiko på RR: 1,14 (95 % CI: 0,99; 1,33).

Alvorlige uønskede hændelser (SAE) forekom hos hhv. 59 % (IsaCarDex) og 57 % (CarDex), mens fatale uønskede hændelser forekom med samme frekvens (3 %) i begge behandlingsarme. De hyppigst forekommende grad  $\geq 3$  uønskede hændelser ses i Bilag 3. Uønskede hændelser, som forekom i mindst 20 %, fremgår af Tabel 16.

Infusionsrelaterede reaktioner forekom hyppigst i IsaCarDex-armen (46 % vs. 3 %). På nær én hændelse var alle reaktioner grad 1 eller 2. Som hovedregel fandt de sted under de to første dages behandling og var reversible.

Der sås også flest luftvejsinfektioner (af enhver grad) i IsaCarDex-armen, herunder øvre luftvejsinfektion (36 % vs. 24 %), pneumoni (29 % vs. 23 %) og bronkitis (23 % vs. 12 %) samt dyspnø (28 % vs. 21 %). En samlet opgørelse over grad  $\geq 3$  respiratoriske infektioner viste flest tilfælde i IsaCarDex-armen (32 % vs. 24 %), hvor forskellen var drevet af pneumoni.

Grad  $\geq 3$  neutropeni (55 % vs. 43 %) og trombocytopeni (30 % vs. 24 %) forekom ligeledes med højest frekvens i IsaCarDex-armen, mens kardiovaskulære events (hjertesvigt, tromboembolier og iskæmisk hjertesygdom) forekom med tilsvarende



frekvens i de to behandlingsarme. Sekundær primær malignitet forekom også med sammenlignelig frekvens.

**Table 16. Oversigt over uønskede hændelser, som forekommer hos mindst 20 %**

Uønskede hændelser, som forekommer hos mindst 20 %, n (%)	IsaCarDex n=177	CarDex n=122
Infusionsrelateret reaktion	81 (46)	4 (3)
Hypertension	65 (37)	38 (31)
Diarré	64 (36)	35 (29)
Øvre luftvejsinfektion	64 (36)	29 (24)
Træthed	50 (28)	23 (19)
Dyspnø	49 (28)	26 (21)
Søvnløshed	42 (24)	28 (23)
Pneumoni	51 (29)	28 (23)
Bronkitis	40 (23)	15 (12)
Rygmerter	39 (22)	25 (2)
<b>Udvalgte uønskede hændelser</b>		
Luftvejsinfektion	147 (83)	90 (74)
Tromboemboliske hændelser	27 (15)	20 (16)
Hjertesvigt	13 (7)	8 (7)
Iskæmisk hjertesygdom	8 (5)	5 (4)
Sekundær primær malignitet	13 (7)	6 (5)
Solide hudmaligniteter	9 (5)	3 (2)
Solide maligniteter (ikke hud)	5 (3)	4 (3)
<b>Hæmatologiske laboratorie-abnormaliteter</b>		
Anæmi	176 (99)	121 (99)
Neutropeni	97 (55)	53 (43)
Trombocytopeni	167 (94)	107 (88)

Baseret på den relative effektforskel RR: 1,14 (95 % CI: 0,99; 1,33) vedr. effektmålet bivirkninger kan merværdien af IsaCarDex ikke bestemmes, da konfidensintervallet er bredt og krydser 1.

Baseret på den absolutte effektforskel på 10 %-point kan der formelt set ikke tildeles en merværdi, da ansøger ikke har angivet et konfidensinterval for forskellen.



Fagudvalget vurderer, at toksiciteten er sammenlignelig for IsaCarDex og CarDex. Behandlingen med IsaCarDex førte til flere uønskede hændelser, men havde færre tilfælde af uønskede hændelser, der ledte til behandlingsophør. Den relative effektforskel på 1,14 (95 % CI: 0,99; 1,33) understøtter, at toksiciteten er sammenlignelig. Det bemærkes også, at behandlingsvarigheden var længere i IsaCarDex-armen sammenlignet med CarDex-armen (80 uger vs. 61,4 uger), hvilket til dels kan forklare den højere andel af uønskede hændelser i IsaCarDex-armen.

#### 5.4.5 Fagudvalgets konklusion

Den samlede værdi af IsaCarDex sammenlignet med CarDex til patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget en behandling, og som er lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante, har en merværdi af ukendt størrelse, jf. Medicinrådets metoder.

Fagudvalget vurderer, at IsaCarDex samlet set har en bedre effekt end CarDex vedrørende samlet overlevelse (PFS HR: 0,53 (95 % CI: 0,36; 0,89)) og en sammenlignelig sikkerhedsprofil i forhold til CarDex.

## 6. Andre overvejelser

Fagudvalget har i protokollen for vurderingen af isatuximab efterspurgt input fra ansøger vedrørende andre overvejelser. Ansøgers input og fagudvalgets vurdering fremgår nedenfor.

#### *IsaCarDex vs. DaraCarDex*

På nuværende tidspunkt har daratumumab i kombination med carfilzomib og dexamethason (DaraCarDex) også markedsføringsgodkendelse til behandling af knoglemarvskræft i 2. linje. Denne behandlingsmulighed anvendes dog ikke i Danmark, da markedsføringsindehaveren ikke har ansøgt Medicinrådet. Fagudvalget har i protokollen for vurderingen af IsaCarDex bedt ansøger belyse, hvordan effekten er på OS, PFS og helbredsrelateret livskvalitet for IsaCarDex over for DaraCarDex. Også betydende forskelle i AE-profilerne ønskes belyst for de to kombinationsbehandlinger. Dette begrundes med, at daratumumab også binder til CD38, om end til en anden del af glycoproteinet end isatuximab. Fagudvalget ønsker hermed at belyse, om der ses betydende forskelle mellem de to kombinationsbehandlinger.

Ansøgers svar:

[Redacted text]

[Redacted text]









reaktioner ved første infusion. Det ønskes belyst, om tilsvarende problematik ses ved isatuximab.

Ansøger svarer, at der ikke er nogen evidens, som indikerer forskel i behandlingseffekt for denne patientgruppe, og at lungesygdom ikke var et eksklusionskriterie i IKEMA.

Fagudvalget har noteret sig, at lungesygdom ikke var et eksklusionskriterie i IKEMA. Det er dog uvist, hvor mange patienter med lungesygdom der indgik i studiet.

*Betydning for efterfølgende behandlingslinjer ved introduktion af isatuximab i 2. linje*  
Medicinrådet ønsker informationer, der kan belyse en vurdering af, om og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt.

Ansøger svarer, at det er uvist, hvordan introduktionen af IsaCarDex vil påvirke efterfølgende behandlingslinjer, da behandlingen af knoglemarvskræft er meget individualiseret.

Fagudvalget vurderer, at IsaCarDex kan finde anvendelse i alle de tre undersøgte populationer i indeværende vurderingsrapport. Særligt for gruppen, som er lenalidomid-refraktær (klinisk spørgsmål 2), er IsaCarDex et velkomment behandlingstilbud.

## 7. Relation til behandlingsvejledning

Medicinrådet har foreløbig placeret IsaCarDex i Medicinrådets behandlingsvejledning for knoglemarvskræft, version 1.3:

Fagudvalget vurderer, at IsaCarDex kan ligestilles med DaraLenDex til patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget én behandling. Ligestillingen gælder for 60 % af patienterne, idet der tages hensyn til, at den tilbageværende andel på 40 % har relevant komorbiditet såsom neuropati, gastrointestinal sygdom og lunge-, hjerte- eller nyresygdom, som har betydning for valg af behandling (klinisk spørgsmål 1).

IsaCarDex ligestilles ikke med DaraBorDex. IsaCarDex er muligvis en bedre behandling end DaraBorDex til patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget en behandling, og som er lenalidomid-refraktære (klinisk spørgsmål 2).

IsaCarDex ligestilles ikke med CarDex. IsaCarDex vurderes at være en bedre behandling end CarDex til patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget en behandling, og som er lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante (klinisk spørgsmål 3).

Det kan få betydning for lægemiddelrekommandationen.



## 8. Referencer

1. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2017. 2017;[Danish]. Tilgængelig fra: [www.myeloma.dk](http://www.myeloma.dk)
2. Kræftens Bekæmpelse. Statistik om myelomatose [internet]. 2019 [citeret 20. februar 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/myelomatose-knoglemarvskraeft/statistik-myelomatose/>
3. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose) [internet]. København; 2019. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/12291/baggrund-for-medicinraadets-behandlingsvejledning-vedr-knoglemarvskraeft-myelomatose-vers-11.pdf>
4. Komarova NL, Boland CR. Cancer: calculated treatment. *Nature*. 2013;499(7458):291–2.
5. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2021;
6. Moreau P, Dimopoulos MA, Yong K, Mikhael J, Risse ML, Asset G, et al. Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design. *Future Oncology*. 2019.
7. Plesner T, Dimopoulos MA, Oriol A, San-Miguel J, Bahlis NJ, Rabin N, et al. Health-related quality of life in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: treatment with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in the phase 3 POLLUX trial. *Br J Haematol*. 2021;
8. Mateos MV, Spencer A, Nooka AK, Pour L, Weisel K, Cavo M, et al. Daratumumab-based regimens are highly effective and well tolerated in relapsed or refractory multiple myeloma regardless of patient age: Subgroup analysis of the phase 3 CASTOR and POLLUX studies. *Haematologica*. 2020;
9. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [internet]. 2016;375(14):1319–31. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27705267>
10. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia*. 2020;34(7):1875–84.
11. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, White D, Benboubker L, Cook G, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica* [internet]. 2018;103(12):2088–96. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30237262>
12. Weisel K, Spencer A, Lentzsch S, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in relapsed or refractory



- multiple myeloma: Subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk. *J Hematol Oncol*. 2020;
13. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [internet]. 2016;375(8):754–66. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1606038>
  14. Avet-Loiseau H, San-Miguel J, Casneuf T, Iida S, Lonial S, Usmani SZ, et al. Evaluation of Sustained Minimal Residual Disease Negativity With Daratumumab-Combination Regimens in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: Analysis of POLLUX and CASTOR. *J Clin Oncol*. 2021;
  15. Hungria V, Beksac M, Weisel KC, Nooka AK, Masszi T, Spicka I, et al. Health-related quality of life maintained over time in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone: results from the phase III CASTOR trial. *Br J Haematol*. 2021;
  16. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica* [internet]. 2018; Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30237264>
  17. Moreau P, Joshua D, Chng W-J, Palumbo A, Goldschmidt H, Hájek R, et al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia* [internet]. 2017;31(1):115–22. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27491641>
  18. Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, Moreau P, Joshua D, Palumbo A, et al. Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia*. 2017;
  19. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, Nooka AK, Estell JA, Barreto W, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk* [internet]. 2020;20(8):509–18. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.09.623>
  20. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia*. 2020;
  21. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* [internet]. 2016;17(1):27–38. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26671818>
  22. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, White D, Benboubker L, Cook G, et al.



Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica* [internet]. 2018;103(12):2088–96. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30237262>

23. Mateos MV, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2020;7(5):e370–80.
24. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har fået mindst en behandling [internet]. 2021. Tilgængelig fra: [https://medicinraadet.dk/media/2zyfu4hf/medicinraadets-protokol-for-vurdering-vedr-isatuximab-i-komb-med-carfilzomib-og-dexamethason-til-knoglemarvskræft-vers-1-1\\_adlegacy.pdf](https://medicinraadet.dk/media/2zyfu4hf/medicinraadets-protokol-for-vurdering-vedr-isatuximab-i-komb-med-carfilzomib-og-dexamethason-til-knoglemarvskræft-vers-1-1_adlegacy.pdf)
25. Mikhael J, Belhadj-Merzoug K, Hulin C, Vincent L, Moreau P, Gasparetto C, et al. A phase 2 study of isatuximab monotherapy in patients with multiple myeloma who are refractory to daratumumab. *Blood Cancer J*. 2021;11(5):4–8.



## 9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende knoglemarvskræft

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Ulf Christian Frølund <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Sjælland
Medlemmer	Udpeget af
Asta Svirskaite <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Anja Klostergaard <i>Konstitueret overlæge</i>	Region Midtjylland
Charlotte Toftmann Hansen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Carsten Helleberg <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Anne Kærsgaard Mylin <i>Overlæge</i>	Dansk Myelomatose Studiegruppe
Jennifer A. F. Andresen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Tonny Studsgaard Petersen <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Mikkel Christoffersen Egelund <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Lisbeth Egeskov <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Carsten Levin <i>Patient/patientrepræsentant</i>	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)



## 10. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	21. april 2022	Opdateret ift. fortrolige oplysninger
1.0	23. marts 2022	Godkendt af Medicinrådet.



# 11. Bilag

## Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

**Tabel 3. Vurdering af risiko for bias – IKEMA, NCT03275285**

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	<b>Lav</b>	Randomiseringen blev gennemført vha. <i>interactive response technology</i> .
Effekt af tildeling til intervention	<b>Forbehold</b>	Behandlingen var ublindt for studiepersonale og patienter.  Når patienter ikke er blindede for interventionen, er der risiko for, at patienternes præferencer påvirker, i hvilken grad bivirkninger/uønskede hændelser rapporteres og tolereres inden eventuelt behandlingsophør. For disse effektmål er der derfor risiko for bias. Ligeledes er der risiko for bias for effektmålet helbredsrelateret livskvalitet.  For OS og PFS vurderes den manglende blinding ikke at have betydning.
Manglende data for effektmål	<b>Lav</b>	
Risiko for bias ved indsamlingen af data	<b>Lav</b>	Behandlingen var blindet for dem, der analyserede resultaterne.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	<b>Lav</b>	Protokol og analyseplan udgivet i Future Oncology [6]. Der er ikke ændret på de opgjorte outcomes. Outcomes er opgjort efter gængse metoder inden for området. Derfor vurderes risikoen for bias at være lav.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	<b>Lav</b>	Det vurderes, at studiet samlet set har lav risiko for bias.





**Table 4. Vurdering af risiko for bias – POLLUX, NCT02076009**

<b>Bias</b>	<b>Risiko for bias</b>	<b>Uddybning</b>
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	<b>Lav</b>	<i>"Randomization (in a 1:1 ratio) was conducted by means of a central schedule and was balanced with the use of randomly permuted blocks and stratification."</i>
Effekt af tildeling til intervention	<b>Forbehold</b>	Behandlingen var ublindt for studiepersonale og patienter.  Når patienter ikke er blinde for interventionen, er der risiko for, at patienternes præferencer påvirker, i hvilken grad bivirkninger/uønskede hændelser rapporteres og tolereres inden eventuelt behandlingsophør. For dette effektmål er der derfor risiko for bias. For OS og PFS vurderes den manglende blinding ikke at have betydning.
Manglende data for effektmål	<b>Lav</b>	
Risiko for bias ved indsamlingen af data	<b>Forbehold</b>	Det er uklart, om dem, der analyserede resultaterne, var blinde.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	<b>Lav</b>	Protokol og analyseplan tilgængelig fra nejm.org. Der er ikke ændret på outcomes. Outcomes er opgjort efter gængse metoder inden for området. Derfor vurderes risikoen for bias at være lav.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	<b>Lav</b>	Det vurderes, at studiet samlet set har lav risiko for bias.



**Table 21. Vurdering af risiko for bias – CASTOR, NCT02136134**

<b>Bias</b>	<b>Risiko for bias</b>	<b>Uddybning</b>
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	<b>Forbehold</b>	Det er uklart, hvordan randomiseringen foregik.
Effekt af tildeling til intervention	<b>Forbehold</b>	Behandlingen var ublindt for studiepersonale og patienter.  Når patienter ikke er blinde for interventionen, er der risiko for, at patienternes præferencer påvirker, i hvilken grad bivirkninger/uønskede hændelser rapporteres og tolereres inden eventuelt behandlingsophør. For dette effektmål er der derfor risiko for bias. For OS og PFS vurderes den manglende blinding ikke at have betydning.
Manglende data for effektmål	<b>Lav</b>	
Risiko for bias ved indsamlingen af data	<b>Forbehold</b>	Det er uklart, om dem, der analyserede resultaterne, var blinde.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	<b>Lav</b>	Protokol og analyseplan tilgængelig fra nejm.org. Der er ikke ændret på outcomes. Outcomes er opgjort efter gængse metoder inden for området. Derfor vurderes risikoen for bias at være lav.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	<b>Forbehold</b>	Det vurderes samlet set, at der er forbehold vedrørende risiko for bias.



**Table 22. Vurdering af risiko for bias ENDEAVOR, NCT01568866**

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	<b>Lav</b>	Randomiseringen blev gennemført vha. <i>"interactive voice and web response system"</i> . <i>"Patients were randomly assigned using a block randomisation scheme (block size of four)"</i> .
Effekt af tildeling til intervention	<b>Forbehold</b>	Behandlingen var ublindet for studiepersonale og patienter.  Når patienter ikke er blindede for interventionen, er der risiko for, at patienternes præferencer påvirker, i hvilken grad bivirkninger/uønskede hændelser rapporteres og tolereres inden eventuelt behandlingsophør. For dette effektmål er der derfor risiko for bias. For OS og PFS vurderes den manglende blinding ikke at have betydning.
Manglende data for effektmål	<b>Lav</b>	
Risiko for bias ved indsamlingen af data	<b>Lav</b>	Effektmål blev opgjort af en uafhængig review-komité.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	<b>Lav</b>	Protokol og analyseplan ikke tilgængelig. Ud fra oplysninger på clinicaltrials.gov er der ikke ændret på det primære outcome. Der er ingen oplysninger om oprindelige sekundære outcomes. Outcomes er imidlertid opgjort efter gængse metoder inden for området. Derfor vurderes risikoen for bias at være lav.
<b>Overordnet risiko for bias</b>		Det vurderes, at studiet samlet set har lav risiko for bias.



## Bilag 2: GRADE

### Klinisk spørgsmål 3 – IsaCarDex sammenlignet med CarDex til behandling af knoglemarvskræft i 2. linje

Tabel 23. GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 3

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	IsaCarDex	CarDex	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Samlet overlevelse, median (måneder)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Meget alvorlig <sup>b</sup>	Alvorlig <sup>c</sup>	-	179	123		-	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Progressionsfri overlevelse, median (måneder)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Meget alvorlig <sup>b</sup>	Alvorlig <sup>c</sup>	-	179	123	HR: 0,53 (0,36; 0,89)	-	⊕○○○ MEGET LAV	Kritisk
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser – andel, som ophører (%)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Meget alvorlig <sup>b</sup>	Meget alvorlig <sup>f</sup>	-	179	123	RR: 0,61 (0,32; 1,17)	-5,46 %	⊕○○○ MEGET LAV	Vigtigt
Bivirkninger, andelen af patienter med grad 3-4 bivirkninger (%)												



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	IsaCarDex	CarDex	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Meget alvorlig <sup>b</sup>	Meget alvorlig <sup>f</sup>	-	177	122	RR:1,14 (0,99;1,33)	9,62 %	⊕○○○ MEGET LAV	Vigtigt
Livskvalitet, EORTC QLQ-30, ændring fra baseline (point)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Meget alvorlig <sup>b</sup>	Kan ikke kategoriseres <sup>g</sup>	-	166	112	-	-5,76 point	⊕○○○ MEGET LAV	Vigtigt

**Kvalitet af den samlede evidens** MEGET LAV<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

<sup>b</sup> Evidensen er indirekte, fordi CarDex i dansk praksis udelukkende anvendes til patienter, som er lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante, mens inklusionskriterierne var bredere for studiepopulationen.

<sup>c</sup> Der er nedgraderet et niveau, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner.

<sup>d</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse.

<sup>e</sup> Den samlede evidens kvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.

<sup>f</sup> Der er nedgraderet to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner, og da OIS ikke er opfyldt.

<sup>g</sup> Der mangler et konfidensinterval.



## Bilag 3:

**Tablet 24. Uønskede hændelser opgjort for de relevante behandlingsarme fra IKEMA, POLLUX, ENDEAVOR og CASTOR**

Uønskede hændelser grad $\geq 3$ (%)	IKEMA		POLLUX	ENDEAVOR		CASTOR	
	IsaCarDex	CarDex	DaraLenDex	CarDex	BorDex	BorDex	DaraBorDex
<b>Median opfølgning (måneder)</b>	<b>20,7</b>	<b>20,7</b>	<b>25,4</b>	44,7	43,7	19,4	19,4
<b>Samlet andel af patienterne (95 % CI)</b>	76,8 (70,6-83,1)	67 (58,9-75,5)	88,7 (85,0-92,4)	81,9 (78,4-85,4)	71,1 (66,9-75,2)	62,5 (56,3-68,6)	76,1 (70,8-81,5)
Forhøjet blodtryk	20	20	NR	14	3	0,8	6,6
Diarré	3	2	7,1	4	1	1,3	3,7
Øvre luftvejsinfektioner	3	2	1,4	2	1	0,4	2,5
Udmattelse/træthed	3	1	6,4	7	8	3,4	4,9
Vejrtrækningsbesvær	5	1	4,2	6	2	0,8	3,7
Søvnløshed	5	2	1,4	3	3	1,3	0,8
Lungebetændelse	21	14	12	9	9	10,1	9,9
Bronkitis	2	1	2,1	3	1	NR	NR
Rygsmertes	2	1	2,1	3	3	1,3	2,1
Anæmi	22	20	15,5	17	11	16	15,2
Neutropeni	19	7	54,1	NR	NR	4,6	13,6
Trombocytopeni	30	24	13,8	9	9	32,9	45,7
Febril neutropeni	NR	NR	6	NR	NR	NR	NR
Lymfopeni	NR	NR	5,3	5	3	2,5	9,9
Hoste	0	0	0,4	0	1	0	0
Forstoppelse	0,6	0	1,1	1	2	0,8	0
Muskelspasmer	0	0	1,1	1	1	NR	NR
Kvalme	0	0	1,8	2	1	NR	NR
Feber	1,1	0	2,5	3	1	1,3	1,2
Perifere ødemer	0,6	0	0,7	1	1	0	0,4
Opkast	1,1	0,8	1,1	2	2	NR	NR
Asteni	1,7	3,3	3,5	5	4	2,1	0,8
Perifer neuropati	0	0,8	NR	1	7	6,8	4,5

NR = Ikke rapporteret (*Not reported*).

# Application for the assessment of isatuximab in combination with carfilzomib and dexamethasone for second line treatment of patients with relapsed refractory multiple myeloma

## Contents

<b>1.</b>	<b>Basic information.....</b>	<b>5</b>
<b>2.</b>	<b>Abbreviations .....</b>	<b>7</b>
<b>3.</b>	<b>List of Tables .....</b>	<b>10</b>
<b>4.</b>	<b>List of figures .....</b>	<b>12</b>
<b>5.</b>	<b>Summary .....</b>	<b>13</b>
<b>6.</b>	<b>Literature search.....</b>	<b>14</b>
6.1	Relevant studies .....	15
6.2	Main characteristics of included studies .....	17
6.2.1	IKEMA.....	17
6.2.2	POLLUX.....	22
6.2.3	CASTOR.....	26
6.2.4	ENDEAVOR .....	31
<b>7.</b>	<b>Clinical questions .....</b>	<b>37</b>
7.1	Clinical question 1 – What is the clinical value of IsaCarDex compared to DaraLenDex in patients with multiple myeloma who previously has received at least one prior treatment? .....	37
7.1.1	Presentation of relevant studies .....	37
7.1.2	Results per study.....	41
7.1.3	Comparative analyses .....	48
7.1.4	Comparison of outcomes .....	53
7.1.5	Conclusion for clinical question 1.....	59
7.2	Clinical question 2 - What is the clinical value of IsaCarDex compared to DaraBorDex in patients with multiple myeloma who previously has received at least one prior treatment and is lenalidomide refractory?.....	60
7.2.1	Presentation of relevant studies .....	60
7.2.2	Results per study.....	63
7.2.3	Comparative analyses .....	73
7.2.4	Conclusion for clinical question 2.....	79
7.3	Clinical question 3 - What is the clinical value of IsaCarDex compared to CarDex in patients with multiple myeloma who previously has received at least one prior treatment and is lenalidomide refractory and bortezomib intolerant? .....	81
7.3.1	Presentation of relevant studies .....	81
7.3.2	Results per study.....	81
7.3.3	Comparative analyses .....	82
7.3.4	Conclusion for clinical question 3.....	83
<b>8.</b>	<b>Other considerations .....</b>	<b>84</b>



8.1	IsaCarDex compared to DaraCarDex .....	84
8.2	Isatuximab following treatment with daratumumab .....	87
8.3	Isatuximab and pulmonary obstructive disease .....	88
8.4	Consequences of the implementation of IsaCarDex into the treatment guidelines .....	88
<b>9.</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>89</b>
9.1	Overall survival .....	89
9.2	Progression-free survival .....	89
9.3	Safety .....	90
9.4	Quality of life .....	90
<b>10.</b>	<b>References .....</b>	<b>91</b>
<b>11.</b>	<b>Appendices .....</b>	<b>92</b>
11.1	Literature search .....	92
11.2	Main characteristics of included studies .....	94
11.3	Results per study .....	112
11.3.1	IKEMA .....	112
11.3.2	POLLUX .....	116
11.3.3	CASTOR .....	120
11.3.4	ENDEAVOR .....	124
11.4	Results per PICO (clinical question) .....	129

## General information

This application form should be submitted to the Danish Medicines Council (Medicinrådet) for the assessment of new medicines and new indications. The purpose of the form is to provide an overview of the basic information, literature search, study, and analysis results that will serve as the basis for the assessment. It indicates the minimum required information needed for the assessment.

The assessment of the pharmaceutical will be based on the outcomes defined in the protocol. Results for all critical and important outcomes (kritiske og vigtige effektmål) must be addressed in the application. The results of less important outcomes (mindre vigtige effektmål) do not need to be addressed. For all the data provided, a reference is mandatory.

During the completion of this form, elements should not be removed from the document. All sections should be filled in (if a section is not applicable, state “not applicable” and explain why). Table examples are provided in the form. Layout may deviate from the template to accommodate data; however, all requested information must be stated. We accept submission of appendices. Audits of literature searches and data analyses will occur.

In order to minimize translation errors between the application and the assessment report, submission in Danish is preferred.

If confidential data are submitted, highlight the data in yellow and write the expected publication date in a comment. If confidential data are submitted in an appendix, the document must in addition be watermarked as “confidential.”

The application will be published simultaneously with the final assessment and recommendation report on the Danish Medicines Council’s web page ([www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)). Any data that will be considered in the assessment report will be published with the final application.

Checklist before submitting the application form:

- Are all relevant fields in the application form filled in?
- Are references indicated for all data?
- Is the application explicit and self-explanatory?
- Does the application meet the general requirements defined in the Process and Methods Guide (version 2.0) of the Danish Medicines Council for new medicines and new indications?
- Does the application meet the specific requirements in the protocol?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) described?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) justified?

*Application form version 2.1*

## 1. Basic information

Kontaktoplysninger	
<b>Navn</b>	<b>Birgitte Fyhn</b>
Titel	Head of Market Access and Public Affairs
Ansvarsområde	Market Access
Telefonnummer	+45 2488 6032
E-mail	Birgitte.Fyhn@Sanofi.com
<b>Navn</b>	<b>Jesper Kofoed Damm</b>
Titel	Medical Advisor
Ansvarsområde	Medical Affairs
Telefonnummer	+45 2367 9594
E-mail	Jesper.Damm@sanofi.com

Overview of the pharmaceutical	
<b>Proprietary name</b>	Sarclisa
<b>Generic name</b>	Isatuximab
<b>Marketing authorization holder in Denmark</b>	Sanofi A/S
<b>ATC code</b>	L01XC38
<b>Pharmacotherapeutic group</b>	Isatuximab is an immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibody (mAb)
<b>Active substance(s)</b>	isatuximab
<b>Pharmaceutical form(s)</b>	Concentrate for solution for infusion
<b>Mechanism of action</b>	Isatuximab is an IgG1-derived monoclonal antibody that binds to a specific extracellular epitope of CD38 and triggers several mechanisms leading to the death of CD38 expressing tumor cells
<b>Dosage regimen</b>	In cycles of 28 days until progression or until unacceptable toxicity: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isatuximab 10mg/kg i.v. on day 1, 8, 15 and 22 in cycle 1 and day 1 and 15 in the following cycles</li> <li>• Carfilzomib 56 mg/m<sup>2</sup> i.v. on day 1, 2, 8, 9, 15, 16 in each cycle. Note 20 mg/m<sup>2</sup> on day 1 and 2 of cycle 1.</li> <li>• Dexamethason: 40 mg p.o. on day 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 and 23 of each cycle</li> </ul>

**Overview of the pharmaceutical**

<b>Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)</b>	Isatuximab is approved in combination with carfilzomib and dexamethasone for adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy.
<b>Other approved therapeutic indications</b>	Isatuximab is approved in combination with pomalidomide and dexamethasone, for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma who have received at least two prior therapies including lenalidomide and a proteasome inhibitor and have demonstrated disease progression on the last therapy.
<b>Will dispensing be restricted to hospitals?</b>	Yes
<b>Combination therapy and/or co-medication</b>	Yes, in combination with carfilzomib and dexamethasone
<b>Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations</b>	Vial contains 100 mg of isatuximab in 5 mL of concentrate (100 mg/5mL). Vial contains 500 mg of isatuximab in 25 mL of concentrate (500 mg/25mL)
<b>Orphan drug designation</b>	No

## 2. Abbreviations

Abbreviation	Full name
2L	Second line
ADA	Anti-drug antibody
AE	Adverse event
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
ALT	Alanine aminotransferase
ANC	Absolute neutrophil count
ASCT	Autologous Stem cell transplantation
AST	Aspartate aminotransferase
BorDex	Bortezomib and dexamethasone
CarDex	Carfilzomib and dexamethasone
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CR	Complete response
CrCl	Creatinine clearance
CrI	Credible interval
DaraBorDex	Daratumumab with bortezomib and dexamethasone
DaraKd	Daratumumab with carfilzomib and dexamethasone
DaraLenDex	Daratumumab with lenalidomide and dexamethasone
DaraVd	Daratumumab with bortezomib and dexamethasone
DMC	Danish Medicines Council
DOR	Duration of response
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EloVd	Elotuzumab with bortezomib and dexamethasone
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire

FCBP	Female of child-bearing potential
FLC	Free light chain
HIV	Human immunodeficiency virus
HR	Hazard ratio
HRQoL	Health related quality of life
Ig	Immunoglobulin
IgG1	Immunoglobulin G1
IMiD	Immunomodulatory drug
IMWG	International Myeloma Working Group
IMWG-URC	International Myeloma Working Group - Uniform Response Criteria
IPD	Individual patient data
IPPM	Investigational Product Procedures Manual
IsaCarDex	Isatuximab with carfilzomib and dexamethasone
IsaKd	Isatuximab with carfilzomib and dexamethasone
ITT	Intent-to-treat
IV	Intravenous
Kd	Carfilzomib and dexamethasone
LenDex	Lenalidomide and dexamethasone
LVEF	Left ventricular ejection fraction
mAB	Monoclonal antibody
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison
MRD	Minimal residual disease
NCI-CTC	National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria
NMA	Network meta-analysis
NR	Not reported

ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PanVd	Panobinostat with bortezomib and dexamethasone
PFS	Progression-free survival
PFS2	Second progression-free survival
PI	Proteasome inhibitor
PR	Partial response
PSA	Prostate-specific antigen
RBC	Red blood cell
R-ISS	Revised international staging score
RRMM	Relapsed or refractory multiple myeloma
SC	Subcutaneous
SLR	Systematic literature review
SMQN	Standardized medical dictionary for regulatory activities query, narrow scope
TEAE	Treatment-emergent adverse event
TTP	Time to progression
ULN	Upper limit of normal
Vd	Bortezomib and dexamethasone
VGPR	Very good partial response
VPd	Pomalidomide with bortezomib and dexamethasone

### 3. List of Tables

Table 1 Relevant studies included in the assessment.....	15
Table 2 Post progression treatments.....	17
Table 3 Main study characteristics in IKEMA.....	18
Table 4 Main study characteristics for POLLUX.....	23
Table 5 Main study characteristics for CASTOR.....	27
Table 6 Main study characteristics for ENDEAVOR.....	31
Table 7 Baseline characteristics for included studies.....	38
Table 8 Baseline demographic and clinical characteristics.....	39
Table 9 Reported endpoints in the studies.....	40
Table 10 IKEMA results.....	41
Table 11 POLLUX results.....	45
Table 12 Clinical trials used in the MAIC.....	48
Table 13 Selected patients from IsaCarDex for MAIC versus DaraLenDex.....	49
Table 14 Sample size of IsaCarDex before and after matching to the DaraLenDex patient population.....	50
Table 15 Baseline characteristics of IsaCarDex and DaraLenDex before and after matching <sup>1</sup> .....	51
Table 16. PFS HR of IsaCarDex vs. DaraLenDex before and after matching.....	55
Table 17. OS HR of IsaCarDex vs. DaraLenDex before and after matching.....	56
Table 18 AEs of grade 3 and above for IsaCarDex and DaraLenDex.....	58
Table 19 Study characteristics for included studies.....	60
Table 20 Baseline demographic and clinical characteristics.....	62
Table 21 Reported outcomes in the three studies.....	63
Table 22 IKEMA results.....	64
Table 23 CASTOR results.....	65
Table 24 ENDEAVOR results.....	70
Table 25 Summary of all trials included in the global NMA.....	74
Table 26 . Pairwise treatment comparison from proportional hazards NMA of PFS in 2L and above patient population, posterior median HR (95% CrI)*.....	76
Table 27. Pairwise treatment comparison from base case proportional hazards NMA of OS in 2L and above patient population, posterior median HR (95% CrI)*.....	77
Table 28 AEs grade 3 or worse in IKEMA, ENDEAVOR and CASTOR.....	78
Table 29 AEs grade 3 and above in IKEMA.....	82
Table 30 hazards included in NMA of PFS in 2L and above patient population.....	84
Table 31 Treatment comparison of proportional hazards from the NMA of PFS in 2L and above patient population, posterior median HR (95% CrI).....	84
Table 32 hazards included in NMA of OS in 2L and above patient population.....	85
Table 33 Treatment comparison of proportional hazards from the NMA of OS in 2L and above patient population, posterior median HR (95% CrI).....	86
.....	.....
..... using a Buchers ITC.....	87
Table 36 Inclusion and exclusion criteria in the literature search.....	92
Table 37 PubMed search results.....	93
Table 38 CENTRAL search results.....	94
Table 39 Main characteristics CASTOR.....	94
Table 40 Main study characteristics for POLLUX.....	98
Table 41 Main study characteristics for ENDEAVOR.....	101



Table 42 Main study characteristics for IKEMA .....	107
Table 43 Results of study IKEMA .....	112
Table 44 Common adverse events in IKEMA .....	113
Table 45 Results of study POLLUX .....	116
Table 46 Most common adverse events in POLLUX .....	118
Table 47 Results of study CASTOR .....	120
Table 48 Most common adverse events in CASTOR .....	121
Table 49 Results of ENDEAVOR.....	124
Table 50 All adverse events occurring in more than 10% of patients in the ENDEAVOR study .....	125
Table 51 Results for clinical question 1 .....	129
Table 52 Results for clinical question 2 .....	130
Table 53 results for clinical question 3 .....	131

## 4. List of figures

Figure 1 PRISMA diagram .....	14
Figure 2 Progression-free survival in ITT population IKEMA.....	43
Figure 3 Mean global health status over time IKEMA .....	44
Figure 4 Progression-free survival in the intent-to-treat population .....	46
Figure 5 Overall survival in the intent-to-treat population .....	47
Figure 6. Distribution of weights for the MAIC of IsaCarDex versus DaraLenDex .....	51
Figure 7. Kaplan-Meier plot of PFS for IsaCarDex and DaraLenDex before matching .....	55
Figure 8. Kaplan-Meier plot of PFS for IsaCarDex and DaraLenDex after matching .....	56
Figure 9. Kaplan-Meier plot of OS for IsaCarDex and DaraLenDex before matching .....	57
Figure 10. Kaplan-Meier plot of OS for IsaCarDex and DaraLenDex after matching .....	57
Figure 11 Progression-free survival in the ITT population (left) and 1-3 prior lines (right) in CASTOR .....	67
Figure 12 Overall survival in CASTOR.....	68
Figure 13 Progression-free survival in the ITT population in ENDEAVOR.....	71
Figure 14 Kaplan-Meier curve of overall survival .....	72
Figure 15 Evidence network for PFS - global network .....	74
Figure 16: Network meta-analysis in a Danish setting.....	75
Figure 17 Effect on PFS of IsaCarDex relative to other treatments, estimated from fixed effects proportional hazards NMA of PFS in 2L and above patient population .....	76
Figure 18 Effect on OS of IsaCarDex relative to other treatments, estimated from fixed effects base case proportional hazards NMA of OS in 2L and above patient population .....	77
Figure 19 Effect on PFS of IsaKd relative to other treatments, estimated from fixed effects proportional hazards NMA of PFS in 2L and above patient population .....	85
Figure 20 Effect on OS of IsaKd relative to other treatments, estimated from fixed effects base case proportional hazards NMA of OS in 2L and above patient population .....	85

## 5. Summary

This application investigates the clinical value of IsaCarDex compared to relevant current treatments used in Denmark for relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). An important consideration to keep in mind throughout the application is the high uncertainty embedded in the overall survival (OS) results. This is due to the heterogeneity in subsequent treatments and the efficacy of these. This means that OS results are not only a reflection of the investigated treatment, but a function of all received treatments throughout the patient's illness. Furthermore, the remaining of the requested outcomes were only compared narratively and are therefore also embedded with uncertainty, however, these outcomes were similar across all treatments. As a result of this, progression-free survival (PFS) should be considered the most critical and relevant outcome measurement for the clinical questions.

### **Clinical question 1 – What is the clinical value of IsaCarDex compared to DaraLenDex in patients with multiple myeloma who previously has received at least one prior treatment?**

The clinical value of IsaCarDex compared to DaraLenDex in patients with RRMM is best demonstrated by the critical outcome measure PFS. The results from the matching-adjusted indirect comparison (MAIC) for PFS, demonstrates that

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] in patients with RRMM.

The OS result [REDACTED], although the results are associated with high uncertainty. Safety outcomes were compared naïvely, and the analysis were limited by different study populations and follow-up time.

### **Clinical question 2 - What is the clinical value of IsaCarDex compared to DaraBorDex in patients with multiple myeloma who previously has received at least one prior treatment and is lenalidomide refractory?**

The proportion of lenalidomide refractory patients was only reported in the IKEMA study and here a subgroup analysis was done for this population, which showed that patients refractory to lenalidomide showed similar results, as the hazard ratio here was 0.6 (0.34 – 1.06, p=0.56). Thus, the efficacy of IsaCarDex, as shown in the overall population, represent the lenalidomide refractory patients and it can therefore be assumed that the results presented in the NMA are transferable to this subgroup.

[REDACTED]

[REDACTED]

### **Clinical question 3 - What is the clinical value of IsaCarDex compared to CarDex in patients with multiple myeloma who previously has received at least one prior treatment and is lenalidomide refractory and bortezomib intolerant?**

The results from the IKEMA study demonstrated that the addition of isatuximab to carfilzomib and dexamethasone significantly improves PFS in patients with RRMM. The hazard ratio of 0.53 (99% CI: 0.32 – 0.89) shows that IsaCarDex almost reduces the risk of progression by half, bearing in mind that the control group demonstrated results (19.5 months) consistent with other studies such as the ENDEAVOR study (18.7 months), meaning that the results are not inflated by a poorly performing control group.

Further, given the similar results in relevant subgroup analyses, the results appear transferable to patients who are refractory to lenalidomide and bortezomib intolerant.

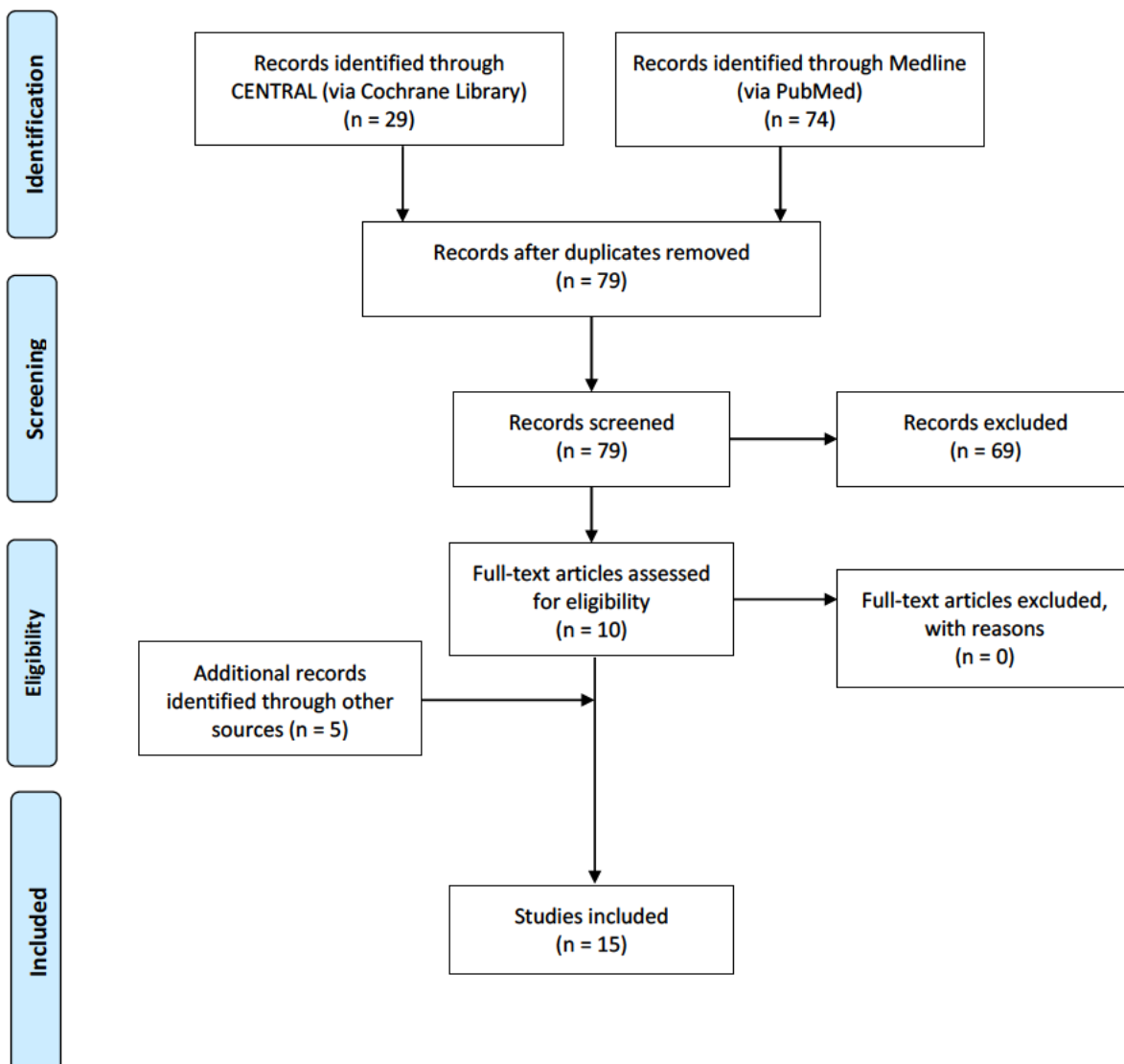
The OS data was not mature enough to conclude anything, all that can be noted here is that at the data cut-off, fewer deaths had occurred in the isatuximab arm.

## 6. Literature search

A systematic literature search was conducted in the databases CENTRAL (via Cochrane Library) and MEDLINE (via PubMed) on 17th June 2021, in accordance with the search string provided by the DMC protocol, to identify relevant publications for the clinical questions. The results of the search are illustrated in Figure 1. Inclusion- and exclusion criteria were based on the PICO defined in the DMC protocol.

In total 103 publications were identified (74 via MEDLINE and 29 via CENTRAL). After removal of 24 duplicates, 79 publications were eligible for title and abstract screening. Two reviewers independently screened publications for inclusion based on title and abstract. The screening resulted in the exclusion of 69 publications and 10 full-text studies were assessed for eligibility. All studies were deemed eligible and 5 studies were identified through other sources, resulting in a total of 15 studies eligible for data extraction.

Figure 1 PRISMA diagram



## 6.1 Relevant studies

**Table 1 Relevant studies included in the assessment**

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question <x>*
Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Moreau et al., Lancet. 2021	IKEMA	NCT03275285	25 Oct 2017 – Oct 2021	1, 2 and 3
Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design. Moreau et al., Future Oncol. 2020				
Health-related quality of life in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: treatment with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in the phase 3 POLLUX trial. Plesner et al., Br J Haematol. 2021	POLLUX	NCT02076009	Jun 2014 – Mar 2016	1
Daratumumab-based regimens are highly effective and well tolerated in relapsed or refractory multiple myeloma regardless of patient age: subgroup analysis of the phase 3 CASTOR and POLLUX studies. Mateos et al., Haematologica. 2020				
Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. Dimopoulos et al., N Engl J Med. 2016				
Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study, Bahlis et al., Leukemia, 2020				
Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX, Dimopoulos et al., Haematologica, 2018				

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question <x>*
Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk, Weisel et al., J Hematol Oncol. 2020	CASTOR	NCT02136134	Sep 2014 – Jan 2016	2
Daratumumab-based regimens are highly effective and well tolerated in relapsed or refractory multiple myeloma regardless of patient age: subgroup analysis of the phase 3 CASTOR and POLLUX studies. Mateos et al., Haematologica. 2020				
Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. Palumbo et al., N Engl J Med. 2016				
Evaluation of Sustained Minimal Residual Disease Negativity With Daratumumab-Combination Regimens in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: Analysis of POLLUX and CASTOR, Avet-Loiseau et al., Journal of clinical oncology, 2021				
Health-related quality of life maintained over time in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone: results from the phase III CASTOR trial, Hungria et al., BJHaem, 2021				
Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR, Spencer et al., Haematologica, 2018				
Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. Moreau et al., Leukemia. 2017	ENDEAVOR	NCT01568866	20 Jun 2012 – 10 Nov 2014	2
Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. Chng et al., Leukemia. 2017				

\*when multiple clinical questions are defined in the protocol

## 6.2 Main characteristics of included studies

The main characteristics of the included studies, used in the assessments of the clinical questions presented in the protocol, will be presented in this section. The studies will be presented one at a time and will be further elaborated in section 7.

### 6.2.1 IKEMA

The IKEMA study was a prospective randomized, open label, multicenter, phase 3 study assessing the clinical benefit of isatuximab combined with carfilzomib and dexamethasone (IsaCarDex) versus carfilzomib with dexamethasone (CarDex) in patients with RRMM previously treated with 1 to 3 prior lines and aged at least 18 years old. The study included 302 patients, where 179 were randomly assigned to the isatuximab group and 123 to the control group.

Patients in the isatuximab group received isatuximab 10 mg/kg intravenously weekly for 4 weeks, then every 2 weeks, while both groups received the approved schedule of intravenous carfilzomib and oral or intravenous dexamethasone. Post progression, patients were assigned different subsequent treatments, which meant that patients in the isatuximab group overall received substantially fewer subsequent treatments compared to patients in the control group, as seen in

Table 2 where the proportion of patients receiving subsequent treatments is illustrated. Here the sum of patients receiving a subsequent treatment is more than 40% higher in the CarDex arm, with larger proportions of patients receiving daratumumab and lenalidomide.

**Table 2 Post progression treatments**

Post Progression Treatment	Proportion of Patients Receiving Subsequent Therapy	
	IsaCarDex	CarDex
Bortezomib	6.15%	7.32%
Cyclophosphamide	11.73%	9.76%
Daratumumab	5.59%	20.33%
Dexamethasone	21.23%	34.96%
Lenalidomide	10.61%	18.70%
Melphalan	3.91%	4.88%
Doxorubicin	13.41%	17.07%
Pomalidomide	1.68%	4.88%
Thalidomide	0.00%	0.00%
<b>Sum</b>	<b>74.30%</b>	<b>117.89%</b>

Analyses of primary (PFS) and key secondary (OS) endpoints were done in the intent-to-treat population, while safety outcomes were analysed in the safety population.

### Population

Patients in the IKEMA study were at least 18 years of age, that had RRMM and received one to three prior lines of therapy. The study included patients with pulmonary comorbidities, including chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Patients were excluded if they had received anti-myeloma treatment within 14 days of randomization, any previous treatment with carfilzomib, refractory to anti-CD38 antibody therapy or any contraindication to dexamethasone.

In the study more than a third of the patients were lenalidomide refractory. For a full overview of study and patient characteristics, see

Table 3.

**Table 3 Main study characteristics in IKEMA**

Main study characteristics	
<b>Trial name</b>	Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Carfilzomib And Dexamethasone To Carfilzomib And Dexamethasone In Relapse And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients (IKEMA)
<b>NCT number</b>	NCT03275285
<b>Objective</b>	To demonstrate the benefit of isatuximab in combination with carfilzomib and dexamethasone in the prolongation of PFS as compared to carfilzomib and dexamethasone in patients with RRMM previously treated with 1 to 3 lines of therapy.
<b>Publications – title, author, journal, year</b>	Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial, Moreau et al., Lancet, 2021.  Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design, Moreau et al., Future Oncol. 2020.
<b>Study type and design</b>	Randomized, Open Label, Multicenter Study, phase 3. The trial is single masked (Outcomes Assessor). The patients were randomized in a 3:2 ratio to receive isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone and carfilzomib/dexamethasone. Patients were stratified by number of prior lines of therapy (1 vs >1) and disease stage as determined by the Revised International Staging Score (R-ISS; I or II vs III vs not classified). Treatment will be continued until disease progression, unacceptable AEs, or patient request.
<b>Follow-up time</b>	Median follow-up of 20.7 months (IQR 19.4–22.1)
<b>Population (inclusion and exclusion criteria)</b>	<b>Inclusion criteria:</b>  1. Patients with multiple myeloma previously treated with prior 1 to 3 lines and with measurable serum M-protein ( $\geq 0.5$ g/dL) and/or urine M-protein ( $\geq 200$ mg/24 hours).



**Main study characteristics**
**Exclusion criteria:**

1. Patients previously pretreated with carfilzomib, who never achieved at least one minor response during previous therapies and/or last previous therapy completed within 14 last days.
2. Patients with serum free light chain (FLC) measurable disease only.
3. Patients less than 18 years old, patients with Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status more than 2.
4. Patients with inadequate biological tests.
5. Patients with myocardial infarction, severe/unstable angina pectoris, coronary/peripheral artery bypass graft, New York Heart Association class III or IV congestive heart failure, superior or equal to grade 3 arrhythmias, stroke or transient ischemic attack within last 6 months, and/or left ventricular ejection fraction lower than 40%.
6. Patients with previous cancer unless disease free for more than 5 years or in situ cancer curatively treated.
7. Patients with known acquired immunodeficiency syndrome related illness (AIDS) or human immunodeficiency virus (HIV) requiring antiretroviral treatment, or hepatitis A, B, or C active infection.

Women of childbearing potential or male patient with women of childbearing potential who do not agree to use highly effective method of birth control.

**Intervention**
**Experimental: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethasone**

Isatuximab (intravenous) on day 1, 8, 15 and 22 of 1st cycle, then on day 1 and 15 of subsequent cycles in combination with carfilzomib (intravenous) on day 1, 2, 8, 9, 15 and 16 + dexamethasone (intravenous or by mouth [po]) on day 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 and 23 of a 28 day cycle.

**Active Comparator: Carfilzomib + Dexamethasone (CarDex)**

Carfilzomib (intravenous) on day 1, 2, 8, 9, 15, 16 + dexamethasone (intravenous or po) on day 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 and 23 of a 28 day cycle.

**Baseline characteristics**

	Isatuximab group	Control group
Age, years		
Median (IQR)	65 (55–70)	63 (57–70)
<65	88 (49%)	66 (54%)
≥65 to <75	74 (41%)	47 (38%)
≥75	17 (9%)	10 (8%)
Gender		
Female	78 (44%)	55 (45%)
Male	101 (56%)	68 (55%)
Race		
Asian	26 (15%)	24 (20%)
Black or African American	5 (3%)	4 (3%)
White	131 (73%)	83 (67%)
Other or not reported	17 (9%)	12 (10%)

**Main study characteristics**

eGFR, (MDRD)		
<60 mL/min per 1.73 m <sup>2</sup>	43 (26%)	18 (16%)
≥60 mL/min per 1.73 m <sup>2</sup>	122 (74%)	93 (84%)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status		
0	95 (53%)	73 (59%)
1	73 (41%)	45 (37%)
2	10 (6%)	5 (4%)
3	1 (1%)	0
Multiple myeloma subtype at study entry		
IgG	126 (70%)	85 (69%)
IgA	38 (21%)	30 (24%)
IgD	4 (2%)	1 (1%)
κ light chain only	5 (3%)	4 (3%)
λ light chain only	6 (3%)	3 (2%)
β2 microglobulin, mg/L		
<3.5	103 (58%)	79 (64%)
≥3.5 to <5.5	50 (28%)	24 (20%)
≥5.5	26 (15%)	20 (16%)
Serum lactate dehydrogenase, IU/L		
≤ upper limit of normal	132 (75%)	105 (86%)
> upper limit of normal	44 (25%)	17 (14%)
Time from initial diagnosis of multiple myeloma to randomisation, years	3.2 (2.0–5.5)	3.3 (2.1–5.8)
International Staging System stage at study entry		
I	89 (50%)	71 (58%)
II	63 (35%)	31 (25%)
III	26 (15%)	20 (16%)
Unknown	1 (1%)	1 (1%)
Cytogenetic risk as defined for Revised International Staging System		
High-risk chromosomal abnormality	42 (23%)	31 (25%)
Standard risk chromosomal abnormality	114 (64%)	78 (63%)
Unknown or missing	23 (13%)	14 (11%)
Number of previous lines of therapy		
Median (IQR)	2 (1–2)	2 (1–3)
One	79 (44%)	55 (45%)
Two	64 (36%)	36 (29%)
Three	33 (18%)	30 (24%)
More than three	3 (2%)	2 (2%)
Autologous transplant	116 (65%)	69 (56%)
Main anti-myeloma therapies by class and agent		
Alkylating agents	169 (94%)	101 (82%)
Proteasome inhibitors	166 (93%)	105 (85%)
Immunomodulators	136 (76%)	100 (81%)
Lenalidomide	72 (40%)	59 (48%)
Corticosteroids	179 (100%)	123 (100%)
Monoclonal antibodies	5 (3%)	1 (1%)
Daratumumab	1 (1%)	0
Refractory		
Refractory to immunomodulatory imide drug	78 (44%)	58 (47%)

Main study characteristics			
	Refractory to lenalidomide	57 (32%)	42 (34%)
	Refractory to lenalidomide in last previous regimen	36 (20%)	31 (25%)
	Refractory to proteasome inhibitor	56 (31%)	44 (36%)
	Refractory to immunomodulatory imide drug and proteasome inhibitor	35 (20%)	27 (22%)
	Refractory to last regimen	89 (50%)	73 (59%)

**Primary and secondary endpoints**

**Primary endpoint:** PFS, the length of time between treatment allocation and a patient lives with the disease but it does not get worse.

**Secondary endpoints:**

- Overall Response Rate (ORR)
- Rate of VGPR or better
- CR rate, the proportion of patients with sCR and CR
- Rate of VGPR or better with MRD (Minimal Residual Disease) negativity
- Overall Survival (OS)
- Time to Progression (TTP)
- Second Progression Free Survival (PFS2)
- Duration of response (DOR)
- Number of patients with adverse events (AE) according to the National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 4.03 grading scaling
- Patient-reported outcome measured with Quality of Life questionnaire
- Pharmacokinetics of isatuximab
- Pharmacokinetics of carfilzomib
- Immunogenicity (ADA)
- Time to first response
- Time to best response

**Method of analysis**

Analysis of the primary end point will be performed on the ITT population and consists of PFS comparison using a log-rank test procedure, stratified by stratification factors (number of prior lines and R-ISS stage) at the time of randomization. Safety analyses will be summarized utilizing descriptive statistics.

**Subgroup analyses**

Analysis was done on prespecified subgroups defined on:

- Age
- Gender
- Baseline ECOG performance status
- Baseline eGFR, mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>
- Type of multiple myeloma

## Main study characteristics

- ISS staging at study entry
- Cytogenetic abnormality
- Number of previous lines of therapy
- Previous autologous stem-cell transplant
- Previous types of treatment
- Refractory to other treatments

In the prespecified subgroup analyses, clinical benefit in favour of isatuximab with carfilzomib–dexamethasone occurred across almost all groups. Median PFS in renally impaired patients was not reached in the isatuximab group versus 13.41 months (95% CI 4.83–not reached) in the control group with an HR of 0.27 (95% CI 0.11–0.66). Complete renal response (improvement in eGFR from <50 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup> at baseline to ≥60 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup> in at least one assessment during the treatment period) occurred in 13 (52%) of 25 patients in the isatuximab group versus four (31%) of 13 patients in the control group and was durable (≥60 days) in eight (32%) of 25 versus one (8%) of 13 patients. PFS benefit was observed in patients aged 65 years or older, including an HR of 0.24 (95% CI 0.06–1.00) for those aged 75 years or older.

### 6.2.2 POLLUX

The POLLUX study was a randomized, open-label, parallel-group, multicenter, phase 3 study assessing the clinical benefit of daratumumab, lenalidomide, and low-dose dexamethasone compared to lenalidomide and low dose dexamethasone in participants with RRMM who received at least one prior line of therapy. Median duration of follow-up was 25.4 (0-32.7) months among the 569 enrolled patients. 286 patients were randomly assigned to the daratumumab group and 283 to the control group.

Daratumumab 16mg/kg was administered as an intravenous (IV) infusion as per the following schedule: once a week during treatment cycles 1 and 2; every 2 weeks during treatment cycles 3 to 6; and every 4 weeks for cycles 7 and onwards. Lenalidomide was administered at a dose of 25 mg orally on Days 1 through 21 of each treatment cycle. Dexamethasone was administered as a total dose of 40 mg weekly (or 20 mg weekly for participants > 75 years old or with a body mass index < 18.5).

Analysis of primary (PFS) and key secondary (OS) endpoints was done for the intent-to-treat (ITT) population.

#### Population

Patients in the POLLUX study were at least 18 years of age, that had RRMM and received at least 1 prior line of therapy. Patients were excluded if they had received daratumumab or other anti-CD38 therapy or were lenalidomide refractory.

A more detailed overview of the study and patient characteristics is presented in Table 4.

**Table 4 Main study characteristics for POLLUX**

Main study characteristics	
<b>Trial name</b>	A Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (POLLUX)
<b>NCT number</b>	NCT02076009
<b>Objective</b>	To compare the effectiveness of daratumumab when combined with lenalidomide and dexamethasone compared to that of lenalidomide and dexamethasone, in terms of PFS in participants with relapsed or refractory multiple myeloma.
<b>Publications – title, author, journal, year</b>	<p>Health-related quality of life in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: treatment with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in the phase 3 POLLUX trial. Plesner et al., <i>British Journal of Haematology</i>, 2021.</p> <p>Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/ refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study, Bahlis et al., <i>Leukemia</i>, 2020.</p> <p>Daratumumab-based regimens are highly effective and well tolerated in relapsed or refractory multiple myeloma regardless of patient age: subgroup analysis of the phase 3 CASTOR and POLLUX studies. Mateos et al., <i>Haematologica</i>, 2020.</p> <p>Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. Dimopoulos et al., <i>Haematologica</i>, 2018</p> <p>Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. Dimopoulos et al., <i>The New England Journal of Medicine</i>, 2016.</p>
<b>Study type and design</b>	<p>A Randomized, phase 3, open-label, active controlled, parallel-group, multi-center, interventional study.</p> <p>Participants will be randomized in a 1:1 ratio to receive either the experimental intervention or comparator. The study will include a Screening Phase, a Treatment Phase (involving treatment cycles of approximately 28 days in length), and a Follow-up Phase. The Treatment Phase will extend from the administration of the first dose of study medication until disease progression or unacceptable toxicity. Participants will also discontinue study treatment if: they become pregnant; have their dose held for more than 28 days (or if 3 consecutive planned doses of daratumumab are missed for reasons other than toxicity); or for safety reasons (for example, AEs). The Follow-up Phase will begin at the end of treatment and will continue until death, loss to follow-up, consent withdrawal for study participation, or study end, whichever occurs first.</p>
<b>Follow-up time</b>	For the primary analysis, the median follow-up time was 13.5 months. Updated analyses had median follow-up time up to 25.4 (0-32.7) months.
<b>Population (inclusion and exclusion criteria)</b>	<p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Must have documented multiple myeloma and measurable disease.</li> <li>• Must have received at least 1 prior line of therapy for multiple myeloma and achieved a response (partial response or better) to at least one prior regimen.</li> </ul>

## Main study characteristics

- Must have documented evidence of progressive disease as defined by the International Myeloma Working Group criteria on or after their last regimen.
- Must have an Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status score of 0, 1, or 2.
- If a participant has received subsequent anticancer therapy (salvage therapy), the participant must have a "wash-out period" defined as 2 weeks or 5 pharmacokinetic half-lives of the treatment, whichever is longer, before the planned start date of daratumumab monotherapy. The only exception is the emergency use of a short course of corticosteroids (equivalent of dexamethasone 40 milligram per day for a maximum of 4 days) before Daratumumab monotherapy.

### Exclusion Criteria:

- Has received any of the following therapies: daratumumab or other anti-CD38 therapies.
- Has received anti-myeloma treatment within 2 weeks or 5 pharmacokinetic half-lives of the treatment.
- Disease shows evidence of refractoriness or intolerance to lenalidomide or if previously treated with a lenalidomide-containing regimen the participant is excluded if he or she discontinued due to any AE related to prior lenalidomide treatment.
- Has received autologous stem cell transplantation within 12 weeks before the date of randomization, or previously received an allogenic stem cell transplant (regardless of timing) or planning to undergo a stem cell transplant prior to progression of disease.
- History of malignancy (other than multiple myeloma) within 5 years before the first dose of daratumumab monotherapy (exceptions are squamous and basal cell carcinomas of the skin and carcinoma in situ of the cervix, or breast, or other non-invasive lesion, that in the opinion of the investigator, with concurrence with the sponsor's medical monitor, is considered cured with minimal risk of recurrence within 5 years).

## Intervention

Patients were either allocated to the experimental or active comparator intervention arm:

### Experimental: Daratumumab + lenalidomide + dexamethasone:

Drug: Daratumumab

Daratumumab 16mg/kg will be administered as an intravenous (IV) infusion (into the vein) as per the following schedule: once a week during treatment cycles 1 and 2; every 2 weeks during treatment cycles 3 to 6; and every 4 weeks for cycles 7 and onwards. Following amendment 8, participants receiving daratumumab IV have the option to switch to daratumumab subcutaneous (SC) 1800 mg/dose until documented progression, unacceptable toxicity, or study end on Day 1 of any cycle, at the discretion of the investigator.

Drug: Lenalidomide

Lenalidomide will be administered at a dose of 25 mg orally (by mouth) on Days 1 through 21 of each treatment cycle.

Drug: Dexamethasone

Dexamethasone (or equivalent in accordance with local standards) will be administered as a total dose of 40 mg weekly (or 20 mg weekly for participants > 75 years old or with a body mass index < 18.5).

## Main study characteristics

### Active comparator: Lenalidomide + dexamethasone:

Drug: Lenalidomide

Lenalidomide will be administered at a dose of 25 mg orally (by mouth) on Days 1 through 21 of each treatment cycle.

Drug: Dexamethasone

Dexamethasone (or equivalent in accordance with local standards) will be administered as a total dose of 40 mg weekly (or 20 mg weekly for participants > 75 years old or with a body mass index < 18.5).

### Baseline characteristics

569 patients

- Mean age (SD): 64.4 (8.93)
- Gender: 40.8% female
- Stage of disease (ISS): Stage I 49%, Stage II 31%, and 20% Stage III.
- No of Prior line of therapy: 52% with 1, 29% with 2, 13% with 3, and 6% with >3.
- Country
  - Australia: 3.2%
  - Belgium: 3.9%
  - Canada: 6%
  - Denmark: 3%
  - France: 10%
  - Germany: 3.2%
  - Greece: 3.3%
  - Israel: 6.9%
  - Japan: 6.3%
  - Republic of Korea: 7%
  - Netherlands: 0.7%
  - Poland: 4.9%
  - Russian Federation: 8.4%
  - Spain: 9%
  - Sweden: 5.4%
  - Taiwan: 3.5%
  - United Kingdom: 9%
  - United States: 6.3%

### Primary and secondary endpoints

#### Primary endpoint:

- PFS

#### Secondary endpoints:

- Time to Disease Progression (TTP)
- Percentage of Participants Who Achieved Very Good Partial Response (VGPR) or Better
- Percentage of Participants with Negative Minimal Residual Disease (MRD)
- Overall Response Rate
- Overall Survival (OS)
- Time to Response
- Duration of Response (DOR)

## Main study characteristics

### Method of analysis

For PFS, TTP, MRD, and OS efficacy analyses were intention-to-treat analyses. The Kaplan–Meier method was used to estimate rates of PFS and overall survival, and a stratified log-rank test for treatment comparisons.

The other outcomes were analyzed with response evaluable analysis. Response-evaluable set was defined as participants who have a confirmed diagnosis of multiple myeloma and measurable disease at baseline or screening visit. In addition, participants must have received at least 1 administration of study treatment and have at least 1 post baseline disease assessment.

### Subgroup analyses

In Mateos et al., 2020, a subgroup analysis based on age was conducted. The analysis included to subgroups. Patients aged 65 to 74, and patients aged 75 or older. For this subgroup analysis, the median follow-up time was 25.4 (0-32.7) months.

In Plesner et al., 2021, subgroups were based on age, baseline Eastern Cooperative Oncology Groups performance status, and depth of treatment response.

In Bahlis et al., 2020, an exploratory post hoc secondary analyses evaluated patient subgroups according to prior lines of therapy, prior lenalidomide treatment, refractoriness to bortezomib, and achievement of CR or better. The number of prior lines of therapy was determined by investigators according to the IMWG consensus guidelines. PFS, ORR, and MRD negativity were assessed for each subgroup.

In Dimopoulos et al., 2018, an exploratory, post hoc, secondary analysis was included, examining patient populations according to prior lines of therapy received, prior treatment exposure (bortezomib, lenalidomide, and thalidomide), refractoriness to bortezomib, time since last therapy (>12 months, ≤12 months, >6 months, and ≤6 months prior to randomization), and cytogenetic risk after a median follow-up time of 25.4 (0-32.7) months.

In Dimopoulos et al., 2016, included a prespecified subgroup analysis including subgroups based on age, ISS disease stage, number of previous lines of therapy, type of previous treatment, refractory to previous treatment, and type of multiple myeloma at a median follow-up time of 13.5 months.

### 6.2.3 CASTOR

The CASTOR study was a randomized, open-label, multicenter phase 3 study assessing the clinical benefit of daratumumab, bortezomib and dexamethasone compared to bortezomib and dexamethasone in patient with RRMM.

Patients received 8 cycles of bortezomib (1.3mg/m<sup>2</sup> subcutaneously on days 1, 4, 8, 11) and dexamethasone (20 mg orally on days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12) with or without daratumumab (16 mg/kg intravenously once weekly in cycles 1-3, day 1 of cycles 4-8, then every 4 weeks until disease progression). Patients were randomly assigned to either the daratumumab group (251) or the control group (247).

Analysis of primary (PFS) and secondary (OS) endpoints was done for the intent-to-treat population.



## Population

The CASTOR study included almost 500 (498) patients that had RRMM and received at least 1 prior line of therapy. Patients were excluded if they were bortezomib, ixazomib or carfilzomib refractory. See Table 5 for further descriptions of the study or patient characteristics.

**Table 5 Main study characteristics for CASTOR**

Main study characteristics	
<b>Trial name</b>	Addition of Daratumumab to Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (CASTOR)
<b>NCT number</b>	NCT02136134
<b>Objective</b>	The purpose of this study is to assess the effects of administration of daratumumab when combined with VELCADE (bortezomib) and dexamethasone compared with bortezomib and dexamethasone alone, for participants with relapsed or refractory multiple myeloma.
<b>Publications – title, author, journal, year</b>	<p>Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk. Weisel et al., <i>Journal of Hematology &amp; Oncology</i>, 2020.</p> <p>Daratumumab-based regimens are highly effective and well tolerated in relapsed or refractory multiple myeloma regardless of patient age: subgroup analysis of the phase 3 CASTOR and POLLUX studies. Mateos et al., <i>Haematologica</i>, 2020.</p> <p>Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. Mateos et al., <i>Clinical Lymphoma, Myeloma &amp; Leukemia</i>, 2019.</p> <p>Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. Spencer et al., <i>Haematologica</i>, 2018.</p> <p>Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. Palumbo et al., <i>The New England Journal of Medicine</i>, 2016.</p>
<b>Study type and design</b>	An open-label, phase 3, randomized, multi-center, active-controlled, interventional study. Patients were randomly assigned 1:1 stratified by International Staging System (ISS), number of prior treatment programs (1 vs. 2 vs. >3), and prior Velcade treatment (yes or no). The study consists of a screening phase, a treatment phase, and a follow-up phase. Participants will be treated until disease progression, unacceptable toxicity, or other reasons to discontinue. Active, not recruiting, with estimated completion in June 2024.
<b>Follow-up time</b>	The primary analysis had a median follow-up time of 7.4 months. Updated analyses with median follow-up time of 40.0 months.
<b>Population (inclusion and exclusion criteria)</b>	<p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Must have had documented multiple myeloma.</li> <li>• Must have received at least 1 prior line of therapy for multiple myeloma.</li> </ul>

## Main study characteristics

- Must have had documented evidence of progressive disease as defined based on Investigator's determination of response of International Myeloma Working Group (IMWG) criteria on or after their last regimen.
- Must have an Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status score of 0, 1, or 2.
- Must have achieved a response (partial response [PR] or better based on investigator's determination of response by the IMWG criteria) to at least 1 prior regimen in the past.

### Exclusion Criteria:

- Has received daratumumab or other anti-CD38 therapies previously.
- Is refractory to VELCADE or another PI, like ixazomib and carfilzomib (had progression of disease while receiving VELCADE therapy or within 60 days of ending VELCADE therapy or another PI therapy, like ixazomib and carfilzomib).
- Is intolerant to VELCADE (i.e., discontinued due to any AE while on VELCADE treatment).
- Has received anti-myeloma treatment within 2 weeks or 5 pharmacokinetic half-lives of the treatment, whichever is longer, before the date of randomization. The only exception is emergency use of a short course of corticosteroids (equivalent of dexamethasone 40 milligram per day [mg/day] for a maximum of 4 days) before treatment. A list of anti-myeloma treatments with the corresponding pharmacokinetic half-lives is provided in the Site Investigational Product Procedures Manual (IPPM).
- Has a history of malignancy (other than multiple myeloma) within 3 years before the date of randomization.
- Has any concurrent medical condition or disease (e.g., active systemic infection) that is likely to interfere with study procedures.

## Intervention

Patients were either allocated to the experimental or active comparator intervention arm:

### Experimental: Daratumumab+Velcade+dexamethasone:

Drug: Daratumumab

Daratumumab will be administered as an IV infusion or 16 mg/kg weekly for the first 3 cycles, on Day 1 of Cycles 4-9, and then every 4 weeks thereafter. As per protocol amendment-6 participants receiving treatment with daratumumab IV will have the option to switch to daratumumab SC 1800 mg on Day 1 of any cycle, at the discretion of the investigator.

Drug: VELCADE (Bortezomib)

VELCADE will be administered at a dose of 1.3 mg/m<sup>2</sup> subcutaneously (SC) on Days 1, 4, 8 and 11 of each 21-day cycle. Eight VELCADE treatment cycles are to be administered.

Drug: Dexamethasone

## Main study characteristics

Dexamethasone will be administered orally at 20 mg on Days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 and 12 of the first 8 VELCADE treatment cycles.

### Active Comparator: VELCADE+dexamethasone

Drug: VELCADE (Bortezomib)

VELCADE will be administered at a dose of 1.3 mg/m<sup>2</sup> subcutaneously (SC) on Days 1, 4, 8 and 11 of each 21-day cycle. Eight VELCADE treatment cycles are to be administered.

Drug: Dexamethasone

Dexamethasone will be administered orally at 20 mg on Days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 and 12 of the first 8 VELCADE treatment cycles.

## Baseline characteristics

498 participants

- Mean age (SD): 63.3 (9.74)
- Gender: 43% Female
- ISS Stage of disease: 39% stage I, 39% stage II, 22% stage III
- No. of prior lines of therapy: 47% with 1, 29% with 2, 14% with 3, and 10% with >3.
- Country:
  - Austria: 8.6%
  - Brazil: 4.4%
  - Czech Republic: 7%
  - Germany: 8.4%
  - Hungary: 6%
  - Italy: 9.8%
  - Republic of Korea: 3.6%
  - Mexico: 0.6%
  - Netherlands: 5%
  - Poland: 8.5%
  - Russian Federation: 8.5%
  - Spain: 5.8%
  - Sweden: 3.8%
  - Turkey: 5.6%
  - Ukraine: 10%
  - United States: 7.4%

## Primary and secondary endpoints

### Primary endpoint:

- Progression-free Survival (PFS)

### Secondary endpoints:

- Time to Disease progression (TTP)
- Percentage of Participants with a very good partial response or better
- Overall response rate (ORR)
- Percentage of participants with negative minimal residual disease
- Overall survival (OS)

## Method of analysis

For PFS, TTP, and OS efficacy analyses were intention-to-treat analyses. We used the Kaplan–Meier method to estimate rates of PFS and overall survival, and a stratified log-rank test for treatment comparisons.

## Main study characteristics

The other outcomes were analyzed with response evaluable analysis. The response evaluable analysis set is defined as participants who have a confirmed diagnosis of multiple myeloma and measurable disease at baseline or screening visit, received at least 1 administration of study treatment, and had at least 1 post baseline disease assessment.

## Subgroup analyses

In Mateos et al., 2020, a subgroup analysis based on age was conducted. The analysis included two subgroups. Patients aged 65 to 74, and patients aged 75 or older. For this subgroup analysis, the median follow-up time was 19.4 months.

In Weisel et al., 2020, a subgroup analysis based on cytogenetic risk was conducted. The subgroup analysis evaluated the experimental treatment and comparator based on cytogenetic risk, determined using fluorescence in situ hybridization and/or karyotype testing performed locally. High-risk patients had t(4;14), t(14;16), and/or del17p abnormalities. Minimal residual disease (MRD;  $10^{-5}$  sensitivity threshold) was assessed via the clonoSEQ<sup>®</sup> assay V2.0. Of the 498 patients randomized, 40 (16%) in the DaraBorDex group and 35 (14%) in the BorDex group were categorized as high risk.

In Mateos et al., 2019, subgroups of age, ISS disease stage, IgG/non-IgG, Eastern Cooperative Oncology Group performance score, baseline renal function, number of prior lines of therapy, prior treatment type, refractory status, and cytogenetic profile was included. These subgroups were prespecified and were analyzed on efficacy and safety. The median follow-up time was 40.0 months.

Spencer et al., 2018, included an exploratory, post hoc, secondary analysis examining subpopulations according to prior lines of therapy (1, 2-3, >3, or 1-3), prior treatment exposure (bortezomib, thalidomide, or lenalidomide), refractoriness to lenalidomide at the last prior line of therapy, time since last therapy ( $\leq 12$ ,  $>12$ ,  $\leq 6$ , or  $>6$  months), and cytogenetic risk assessed centrally by next-generation sequencing. An exploratory, post hoc, secondary analysis examined subpopulations according to prior lines of therapy (1, 2-3, >3, or 1-3), prior treatment exposure (bortezomib, thalidomide, or lenalidomide), refractoriness to lenalidomide at the last prior line of therapy, time since last therapy ( $\leq 12$ ,  $>12$ ,  $\leq 6$ , or  $>6$  months), and cytogenetic risk assessed centrally by next-generation sequencing. At a median duration of follow up of 19.4 months (range: 0-27.7).

In Palumbo et al., 2016, included prespecified subgroup analysis. The subgroups included age, sex, ISS disease stage, number of previous lines of therapy, previous autologous stem-cell transplantation, previous treatment, refractory to previous therapy, type of multiple myeloma, baseline creatinine and clearance at the median follow-up time of 7.4 months.

#### 6.2.4 ENDEAVOR

The ENDEAVOR study was a randomized, open-label, multicenter, phase 3 study assessing the clinical benefit of carfilzomib and dexamethasone compared to bortezomib and dexamethasone in patients above 18 years with RRMM.

Patients received 20 mg/m<sup>2</sup> of carfilzomib on days 1 and 2 of the first cycle, hereafter they received 56 mg/m<sup>2</sup> as a 30 minute intravenous infusion on days 1, 2, 8, 9, 15 and 16 of 28-day cycles along with dexamethasone (20 mg oral or intravenous infusion) on days 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 and 23 in the carfilzomib group. In the bortezomib group patients received 1.3 mg/m<sup>2</sup> as an intravenous bolus or subcutaneous injection on days 1, 4, 8, and 11 of 21-day cycles along with dexamethasone on days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 and 12. In the study, 464 patients were randomly assigned to the carfilzomib group and 465 to the bortezomib group.

Analysis of primary (PFS) and secondary (OS) endpoints was done for the intent-to-treat population.

#### Population

The ENDEAVOR study included 929 patients above 18 years with RRMM and who had received between one and three previous lines of therapy. Patients were excluded if they had previously received daratumumab or other anti-CD38 therapies. Similarly, if they were bortezomib, ixazomib or carfilzomib refractory or intolerant to bortezomib.

A detailed overview of the main study and patient characteristics is provided in Table 6.

**Table 6 Main study characteristics for ENDEAVOR**

Main study characteristics	
<b>Trial name</b>	Phase 3 Study With Carfilzomib and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma Patients (ENDEAVOR)
<b>NCT number</b>	NCT01568866
<b>Objective</b>	To compare PFS in patients with multiple myeloma who relapsed after 1 to 3 prior therapies treated with carfilzomib plus dexamethasone or bortezomib plus dexamethasone.
<b>Publications – title, author, journal, year</b>	<p>Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study, Moreau et al., <i>Leukemia</i>, 2017.</p> <p>Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR, Chng et al., <i>Leukemia</i>, 2017</p> <p>Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Dimopoulos et al., <i>Lancet Oncology</i>, 2017.</p> <p>Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results of the phase 3 study ENDEAVOR (NCT01568866) according to age subgroup, Ludwig et al., <i>Leuk Lymphoma</i>. 2017.</p>

**Main study characteristics**

Efficacy and safety of carfilzomib regimens in multiple myeloma patients relapsing after autologous stem cell transplant: ASPIRE and ENDEAVOR outcomes, Hari et al., *Leukemia*, 2017.

Carfilzomib in relapsed or refractory multiple myeloma patients with early or late relapse following prior therapy: A subgroup analysis of the randomized phase 3 ASPIRE and ENDEAVOR trials, Mateos et al., *Hematol Oncol*. 2018.

Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials, Chari et al., *Blood Adv*. 2018.

Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma, Ludwig et al., *Blood Cancer J*. 2019.

Carfilzomib vs bortezomib in patients with multiple myeloma and renal failure: a subgroup analysis of ENDEAVOR. Dimopoulos et al., *Blood*, 2019.

Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups, Orlowski et al., *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2019.

Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Dimopoulos et al., *Lancet Oncol*. 2016

**Study type and design**

An Interventional, Randomized, Open-label, Multi-Center, Phase 3 Study. The study is completed. Randomization was stratified by previous proteasome inhibitor therapy (yes vs no), previous lines of treatment (1 vs 2 or 3), International Staging System stage (I vs II-III), and planned route of bortezomib administration (intravenous vs subcutaneous) if randomly assigned to the bortezomib group.

**Follow-up time**

A median follow-up of 20.7 months (IQR 19.4–22.1).

**Population (inclusion and exclusion criteria)**
**Inclusion Criteria:**

1. Multiple myeloma with relapsing or progressing disease at study entry.
2. Patients must have evaluable multiple myeloma with, at least one of the following (assessed within 21 days prior to randomization):
  - Serum M-protein  $\geq 0.5$  g/dL, or
  - Urine M-protein  $\geq 200$  mg/24 hour, or
  - In patients without detectable serum or urine M-protein, serum free light chain (SFLC)  $> 100$  mg/L (involved light chain) and an abnormal serum kappa/lamda ratio, or
  - For immunoglobulin (Ig) A patients whose disease can only be reliably measured by serum quantitative immunoglobulin (qIgA)  $\geq 750$  mg/dL (0.75 g/dL).
3. Patients must have documented at least partial response (PR) to at least 1 line of prior therapy. PR documentation can be based on Investigator assessment.
4. Received 1, but no more than 3 prior treatment regimens or lines of therapy for multiple myeloma. (Induction therapy followed by stem cell

## Main study characteristics

transplant and consolidation/maintenance therapy will be considered as one line of therapy).

5. Prior therapy with Velcade is allowed as long as the patient had at least a PR to prior Velcade therapy, was not removed from Velcade therapy due to toxicity, and will have at least a 6 month Velcade treatment-free interval from last dose received until first study treatment. (Patients may receive maintenance therapy with drugs that are not in the proteasome inhibitor class during this 6 month Velcade treatment-free interval).
6. Prior therapy with carfilzomib is allowed as long as the patient had at least a PR to prior carfilzomib therapy, was not removed from carfilzomib therapy due to toxicity, and had at least a 6-month carfilzomib treatment-free interval from last dose received until first study treatment. (Patients may receive maintenance therapy with drugs that are not in the proteasome inhibitor class during this 6 month carfilzomib treatment-free interval). The exception to this is patients randomized or previously randomized in any other Onyx-Sponsored Phase 3 trial.
7. Males and females  $\geq 18$  years of age.
8. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status of 0 to 2.
9. Adequate hepatic function within 21 days prior to randomization, with bilirubin  $< 1.5$  times the upper limit of normal (ULN), and aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT)  $< 3$  times the ULN.
10. Left ventricular ejection fraction (LVEF)  $\geq 40\%$ .
11. Absolute neutrophil count (ANC)  $\geq 1000/\text{mm}^3$  within 21 days prior to randomization. Screening ANC should be independent of growth factor support for  $\geq 1$  week.
12. Hemoglobin  $\geq 8.0$  g/dL within 21 days prior to randomization. Use of erythropoietic stimulating factors and red blood cell (RBC) transfusions per institutional guidelines is allowed, however most recent RBC transfusion may not have been done within 7 days prior to obtaining screening hemoglobin.
13. Platelet count  $\geq 50,000/\text{mm}^3$  ( $\geq 30,000/\text{mm}^3$  if myeloma involvement in the bone marrow is  $> 50\%$ ) within 21 days prior to randomization. Patients should not have received platelet transfusions for at least 1 week prior to obtaining the screening platelet count.
14. Calculated or measured creatinine clearance (CrCl) of  $\geq 15$  mL/min within 21 days prior to randomization. Calculation should be based on standard formula such as the Cockcroft and Gault:  $[(140 - \text{Age}) \times \text{Mass (kg)}] / (72 \times \text{Creatinine mg/dL})$ ; multiply result by 0.85 if female.
15. Written informed consent in accordance with federal, local, and institutional guidelines.
16. Female patients of child-bearing potential (FCBP) must have a negative serum pregnancy test within 21 days prior to randomization and agree to use an effective method of contraception during and for 3 months following last dose of drug (more frequent pregnancy tests may be conducted if required per local regulations). FCBP is defined as a sexually mature woman who: 1) has not undergone a hysterectomy or bilateral oophorectomy or 2) has not been naturally postmenopausal (amenorrhea following cancer therapy does not rule out childbearing potential) for at

**Main study characteristics**

least 12 consecutive months (i.e., has had menses at any time in the preceding 12 consecutive months).

17. Male patients must use an effective barrier method of contraception during study and for 3 months following the last dose if sexually active with a FCBP.

**Exclusion Criteria:**

1. Multiple Myeloma of IgM subtype.
2. Glucocorticoid therapy (prednisone > 30 mg/day or equivalent) within 14 days prior to randomization.
3. POEMS syndrome (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, and skin changes).
4. Plasma cell leukemia or circulating plasma cells  $\geq 2 \times 10^9/L$ .
5. Waldenstrom's Macroglobulinemia.
6. Patients with known amyloidosis.
7. Chemotherapy with approved or investigational anticancer therapeutics within 21 days prior to randomization.
8. Patients randomized or previously randomized in any other Onyx-Sponsored Phase 3 trial.
9. Focal radiation therapy within 7 days prior to randomization. Radiation therapy to an extended field involving a significant volume of bone marrow within 21 days prior to randomization (i.e., prior radiation must have been to less than 30% of the bone marrow).
10. Immunotherapy within 21 days prior to randomization.
11. Major surgery (excluding kyphoplasty) within 28 days prior to randomization.
12. Active congestive heart failure (New York Heart Association [NYHA] Class III to IV), symptomatic ischemia, or conduction abnormalities uncontrolled by conventional intervention. Myocardial infarction within four months prior to randomization.
13. Acute active infection requiring systemic antibiotics, antiviral (except antiviral therapy directed at hepatitis B) or antifungal agents within 14 days prior to randomization.
14. Known human immunodeficiency (HIV) seropositive, hepatitis C infection, and/or hepatitis B (except for patients with hepatitis B surface antigen [SAg] or core antibody receiving and responding to antiviral therapy directed at hepatitis B: these patients are allowed).
15. Patients with known cirrhosis.
16. Second malignancy within the past 3 years except:
  - adequately treated basal cell or squamous cell skin cancer
  - carcinoma in situ of the cervix
  - prostate cancer < Gleason score 6 with stable prostate-specific antigen (PSA) over 12 months
  - breast carcinoma in situ with full surgical resection



## Main study characteristics

- treated medullary or papillary thyroid cancer
- 17. Patients with myelodysplastic syndrome.
- 18. Significant neuropathy (Grades 3 to 4, or Grade 2 with pain) within 14 days prior to randomization.
- 19. Female patients who are pregnant or lactating.
- 20. Known history of allergy to Captisol (a cyclodextrin derivative used to solubilize carfilzomib).
- 21. Patients with hypersensitivity to carfilzomib, Velcade, boron, or mannitol.
- 22. Patients with contraindication to dexamethasone.
- 23. Contraindication to any of the required concomitant drugs or supportive treatments, including hypersensitivity to antiviral drugs, or intolerance to hydration due to preexisting pulmonary or cardiac impairment.
- 24. Ongoing graft-vs-host disease.
- 25. Patients with pleural effusions requiring thoracentesis or ascites requiring paracentesis within 14 days prior to randomization.

## Intervention

### Experimental intervention: Carfilzomib + Dexamethasone

Participants received 20 mg/m<sup>2</sup> carfilzomib administered by intravenous (IV) infusion on Days 1 and 2 of Cycle 1, followed by 56 mg/m<sup>2</sup> on Days 8, 9, 15, and 16 of Cycle 1 and for each 28-day cycle thereafter. Additionally, participants received 20 mg dexamethasone on Days 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, and 23 of each 28 day cycle.

Carfilzomib is administered over 30 minutes as an infusion.

Dexamethasone is a tablet for oral administration; On days when carfilzomib was administered, the dexamethasone was to be given 30 minutes to 4 hours prior to the carfilzomib or bortezomib dose.

### Active comparator: Bortezomib + Dexamethasone

Participants received bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> administered IV or subcutaneously (SC) on Days 1, 4, 8, and 11 of a 21-day cycle plus dexamethasone 20 mg administered on Days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, and 12 of each 21-day cycle.

Bortezomib is administered as a 3-5 second bolus IV injection or SC injection (in accordance with regulatory approval)

Dexamethasone is a tablet for oral administration; On days when bortezomib was administered, the dexamethasone was to be given 30 minutes to 4 hours prior to the carfilzomib or bortezomib dose.

## Baseline characteristics

- 929 participants with a median age of 65.0 (30.0 to 89.0)
- 46.6% of participants were < 65 years, 38.0% of participants were 65-74 years, while 15.4% of participants were ≤ 75 years.
- 49.5% of participants were female, 50.5% were male.
- 75.5% of participants were white, 1.8% black, 12.2% Asian, 0.2% Native Hawaiian/ Pacific Islander, 10.2% were not reported, while 0.1% was reported as 'multiple'.

## Main study characteristics

- For Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status, 48.8% had a score of 0, 44.6% had a score of 1, while the last 6.7% had a score of 2.
- 54.4% had been treated with carfilzomib or bortezomib before.
- 44.0% of participants were Stage I of International Staging System, while the remaining 56% were stage II and stage III.
- 23.3% of participants had bortezomib administrated by IV, while the remaining 76.6% had subcutaneous administration.

## Primary and secondary endpoints

### The primary endpoint: PFS.

PFS was defined as the time from randomization to the earlier of disease progression or death due to any cause. Participants were evaluated for disease response and progression according to the International Myeloma Working Group-Uniform Response Criteria (IMWG-URC) as assessed by an Independent Review Committee (IRC). Median PFS was estimated using the Kaplan-Meier method.

### Secondary endpoint:

- Overall survival (OS)
- Overall response
- Duration of response (DOR)
- Percentage of participants with  $\geq$  Grade 2 Peripheral Neuropathy
- Percentage of participants with a significant reduction in left ventricular fraction
- Change from in right ventricular fraction area change
- Change From Baseline in Pulmonary Artery Systolic Pressure

## Method of analysis

PFS, OS, overall response and DOR was analyzed with intention-to-treat. These were estimated using the Kaplan-Meier method.

## Subgroup analyses

Orlowski et al., 2019, included prespecified subgroups of patient age, cytogenetic risk group, previous therapy received, and number of lines of previous treatment.

Dimopoulos et al., 2017 and, included prespecified groups of patient age, baseline ECOG performance status, baseline creatinine clearance (mL/min), International Staging System stage, risk group by fluorescence in-situ hybridisation, and previous treatment with bortezomib and immunomodulatory drugs.

Dimopoulos et al., 2016, included patient age, sex, race, region, ECOG status, baseline creatinine clearance, previous peripheral neuropathy, ISS stage, Risk group by FISH, number of previous treatment regimens, previous stem-cell transplant, previous treatments, and refractory status.

## 7. Clinical questions

In the following sections, the three clinical questions are presented and answered based on the studies presented in Table 1.

### 7.1 Clinical question 1 – What is the clinical value of IsaCarDex compared to DaraLenDex in patients with multiple myeloma who previously has received at least one prior treatment?

#### 7.1.1 Presentation of relevant studies

Since, no direct comparison of the two interventions is available, a literature search yielded two clinical trials that were considered relevant in order to demonstrate the clinical value of IsaCarDex compared to DaraLenDex. Both trials are randomized, open-label, multicenter trials exploring the efficacy and safety in patients with RRMM. A MAIC was conducted comparing the relevant endpoints (PFS and OS) for IsaCarDex and DaraLenDex in order to adjust for cross-trial heterogeneity of patient characteristics. However, data was not suited for conducting a statistical analysis of QoL, AEs grade 3-4 and treatment discontinuation due to AEs given the differences in follow-up time, and such a comparison will therefore be narrative.

#### Study characteristics

##### IKEMA

The first study investigates the efficacy and safety of isatuximab, carfilzomib and dexamethasone compared to carfilzomib and dexamethasone. This multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial was conducted in adults ( $\geq 18$  years) with RRMM previously treated with one to three prior lines of therapy. The primary end point in the IKEMA trial was PFS, but it also evaluated a range of other efficacy outcomes (e.g., OS, ORR), safety outcomes (e.g., any adverse event (AE), any serious AE, and serious treatment emergent AEs (TEAEs)), quality of life outcomes (e.g., EuroQoL five-dimension, three-level questionnaire [EQ-5D-3L], European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire [EORTC-QLQ-C30]).

##### POLLUX

The second study, POLLUX, was an international, randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial conducted in adult ( $\geq 18$  years) patients with RRMM previously treated with at least one prior line of therapy. The study compared the efficacy of daratumumab, lenalidomide and dexamethasone with lenalidomide and dexamethasone. The primary endpoint was PFS; secondary and exploratory endpoints included OS, ORR, and time to disease progression (TTP).

**Table 7 Baseline characteristics for included studies**

	<b>IKEMA</b>	<b>POLLUX</b>
<b>Study design</b>	Randomized, double-blind, phase 3	Randomized, double-blind, phase 3
<b>Start</b>	25 October 2017	June 2014
<b>End</b>	October 2021	March 2016
<b>Intervention (n patients)</b>	IsaCarDex (179)	DaraLenDex (286)
<b>Comparator (n patients)</b>	CarDex (123)	LenDex (283)
<b>Population</b>	1 – 3 lines of therapy	≥1 line of therapy
<b>Stratification</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Previous lines of therapy</li> <li>• R-ISS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Previous lines of therapy</li> <li>• R-ISS</li> <li>• Previous receipt of lenalidomide</li> </ul>
<b>Primary endpoint</b>	PFS	PFS
<b>Secondary endpoints</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CRR</li> <li>• Duration of response</li> <li>• EORTC QLQ-C30</li> <li>• Minimal residual disease negativity rate</li> <li>• ORR</li> <li>• OS</li> <li>• TTP</li> <li>• VGPR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CRR</li> <li>• Duration of response</li> <li>• EORTC QLQ-C30</li> <li>• Minimal residual disease</li> <li>• ORR</li> <li>• OS</li> <li>• Time to response</li> <li>• TTP</li> <li>• VGPR</li> </ul>
<b>Longest follow-up time</b>	20.7 months	44.3 months

### Study differences

Prior to conducting a matching-adjusted indirect comparison (MAIC), a feasibility assessment was conducted to evaluate key points of similarity and heterogeneity between the IKEMA trial and the POLLUX trial. This included trial design, treatment arms, patient population, inclusion and exclusion criteria, sample size, and outcome definitions and assessments.

The study design, outcome definitions and eligibility criteria were broadly similar between the IKEMA and POLLUX trials, as also seen in

Table 7. Moreover, there was sufficient overlap between the summarized baseline characteristics reported in the primary POLLUX trial publication and the available measures in IKEMA IPD. Thus, an unanchored MAIC between IsaCarDex and DaraLenDex was deemed feasible based on the IKEMA and corresponding POLLUX trial/arm data for PFS and OS.

### Patient characteristics

More than 870 patients participated in the two studies, with the majority (569) being in the POLLUX trial. The patient populations in the two studies are relatively comparable, with the exception of lenalidomide refractory patients in the IKEMA study and prior lines of treatment. Compared to the POLLUX population the IKEMA population was more heavily treated as a larger proportion had two or more previous lines of therapy, further the IKEMA population consisted of more patients with refractory to their previous treatment as seen in Table 8.

**Table 8 Baseline demographic and clinical characteristics**

Study	IKEMA		POLLUX	
	IsaCarDex (n =179)	CarDex (n=123)	DaraLenDex (n=286)	LenDex (n=283)
<b>Age, years</b>				
Median (range)	65 (55-70)	63 (57-70)	65 (34-89)	65 (42-87)
Median (range) time from diagnosis, years	3.2 (2.0-5.5)	3.3 (2.1-5.8)	3.48 (0.4-27.0)	3.95 (0.4-21.7)
<b>ECOG performance-status, n (%)</b>				
0	95 (53%)	73 (59%)	139 (48.6)	150 (53.0)
1	73 (41%)	45 (37%)	136 (47.6)	118 (41.7)
2	10 (6%)	5 (4%)	11 (3.8)	15 (5.3)
<b>Cytogenetic profile, n (%)<sup>a</sup></b>				
N	179	123	161	150
Standard risk	114 (64)	78 (63)	133 (82.6)	113 (75.3)
High risk	42 (23)	31 (25)	28 (17.4)	37 (24.7)
T (4;14)	NR	NR	16 (9.9)	21 (14.0)
T(14;16)	NR	NR	1 (0.6)	3 (2.0)
Del17p	NR	NR	13 (8.1)	13 (8.7)
<b>Prior lines of therapy, n (%)</b>				
Median (range)	2 (1-4)	2 (1-4)	1 (1-11)	1 (1-8)
1	79 (44)	55 (45)	149 (52.1)	146 (51.6)
2 to 3	97 (54)	66 (53)	123 (43.0)	118 (41.7)
>3	3 (2)	2 (2)	NR	NR

Study	IKEMA		POLLUX	
<b>Time since last prior line of therapy, n (%)</b>				
>12 months	NR	NR	140 (49.0)	149 (52.7)
≤12 months	NR	NR	146 (51.0)	134 (47.3)
>6 months	NR	NR	187 (65.4)	188 (66.4)
≤6 months	NR	NR	99 (34.6)	95 (33.6)
<hr/>				
<b>Prior ASCT, n (%)</b>	116 (64.8)	69 (56.1)	180 (62.9)	180 (63.6)
<hr/>				
<b>Prior PI, n (%)</b>	166 (92.7)	105 (85.4)	245 (85.7)	242 (85.5)
<b>Bortezomib</b>	163 (91.1)	102 (82.9)	241 (84.3)	238 (84.1)
<hr/>				
<b>Prior IMiD, n (%)</b>	136 (76)	100 (81.3)	158 (55.2)	156 (55.1)
<b>Lenalidomide</b>	72 (40.2)	59 (48.0)	50 (17.5)	50 (17.7)
<hr/>				
<b>Prior IMiD + PI, n (%)</b>	NR	NR	125 (43.7)	125 (44.2)
<hr/>				
<b>Refractory to last line of therapy, n (%)</b>	89 (49.7)	73 (59.3)	80 (28.0)	76 (26.9)

**Abbreviations:** ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, ASCT = autologous stem cell transplantation, PI = proteasome inhibitor, IMiD = immunomodulatory drug, NR = Not reported

\* includes ECOG 1 and 2

### Reported endpoints

In the following section the relevant endpoints, as defined by the DMC, will be presented along with an overview illustrated in Table 10 and Table 11.

**Table 9 Reported endpoints in the studies**

	Median PFS	Median OS	Treatment discontinuations due to AEs	AEs of grade 3-4	EORTC QLQ-C30
<b>IKEMA</b>	X	X (Not reached)	X	X	X
<b>POLLUX</b>	X	X	X	X	X

**Abbreviations:** PFS: progression-free survival, OS: overall survival, AE: adverse event, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire

## 7.1.2 Results per study

Referring to the protocol provided by the DMC, this section will focus on the requested outcomes (PFS, OS, AEs grade 3-4, treatment discontinuations due to AEs and HRQoL measured by EORTC QLQ-C30).




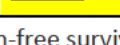
### 7.1.2.1 IKEMA

#### IKEMA results

In the IKEMA study all the above-mentioned outcomes are presented in **Table 10**, based on the data retrieved at the cutoff, at which point median duration of treatment was 80 weeks in the isatuximab arm and 61.4 weeks in the control arm. For the PFS and OS outcomes, statistical analysis was conducted and hazard ratios calculated, whereas for the remaining three outcomes no analysis was conducted in the study. The AEs grade 3-4, treatment discontinuations due to AEs and HRQoL were descriptive in the study.

**Table 10 IKEMA results**

Results from IKEMA										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Reference
				Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	P value	
PFS	IsaCarDex	179	Not reached (not estimable)*				HR: 0.53	0.36-0.89	0.0007	(1)
	CarDex	123	19.15 (15.77-NR) months*							
OS	IsaCarDex	179	NE*							(2)
	CarDex	123	NE*							
Treatment discontinuations due to AEs (%)	IsaCarDex	177	8.47% (4.37%-12.58%)				RR: 0.61	0.32 - 1.17	0.1369	(1)
	CarDex	122	13.93% (7.79%-20.08%)	-5.46%						

Results from IKEMA							
<b>AEs grade 3-4 (%)</b>	IsaCarDex	177	76.84% (70.62%-83.05%)	9.62%	RR: 1.14	0.99 - 1.33	0.0760 (1)
	CarDex	122	67.21% (58.88%-75.54%)				
<b>EORTC QLQ-C30 - Global health status (GHS)</b>	IsaCarDex						
	CarDex						

**Abbreviations:** PFS: progression-free survival, OS: overall survival, AE: adverse event, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire

\* Results are median PFS and OS

### Median progression-free survival (PFS)

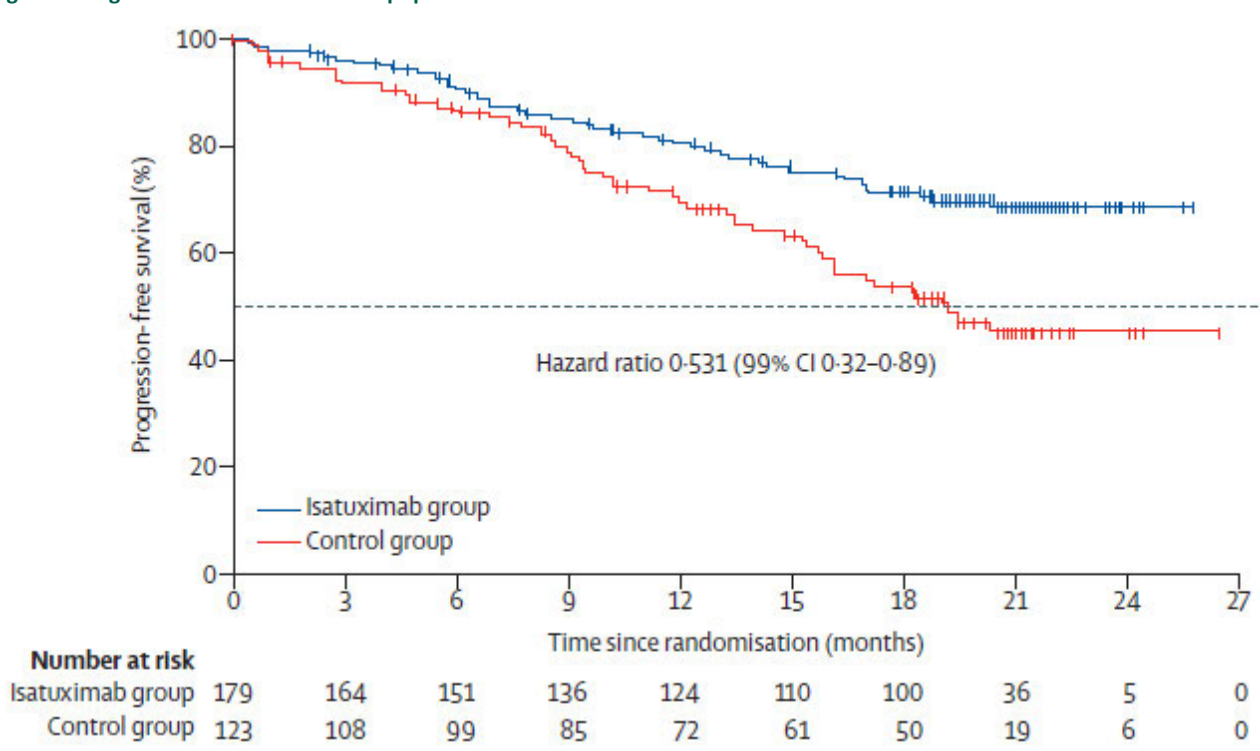
PFS was defined as the time from randomization to the first documentation of disease progression according to the masked independent response committee or death from any cause. The results showed a statistically significant difference in PFS at a median follow-up of 20.7 months. The isatuximab arm did not reach a median PFS, but the control arm presented a median PFS of 19.5 months with a 95% CI showing a lower bound of 15.77 months and an upper bound which was not reached. This aligns well with the number of patients receiving subsequent treatment as presented in

Table 2 in section 6.2.1, as patients in the control group on average had received more subsequent treatments due to earlier disease progression.

The hazard ratio was 0.531 (95% CI: 0.359-0.889) demonstrating a reduced risk of disease progression in the isatuximab arm (1). The Kaplan-Meier curves illustrating PFS in the two treatment arms are presented in Figure 2 below, note that the figure presented is not the same as in the primary article (1), this is to accommodate the DMC's preferences and to align with health economic part of the submission.



**Figure 2 Progression-free survival in ITT population IKEMA**



**Note:** Control = CarDex, IsaKd = IsaCarDex,

### Median overall survival (OS)

Common for patients with MM is that survival time extends longer than a normal trial period and is therefore difficult to capture, furthermore these patients have been on various prior treatment paths and will go on to be treated with different treatments, thus any OS data will be a function of the very heterogenic treatment histories. This is demonstrated in

Table 2 in section 6.2.1, as the control group on average receives more subsequent treatments and with a larger proportion of patients receiving lenalidomide and daratumumab. As lenalidomide and daratumumab are considered efficient treatments, the proportions receiving these as subsequent treatments will have a major impact on the OS results. In IKEMA the OS data were not mature at the time of interim analysis. Death occurred in 31 (17%) patients in the isatuximab arm and 25 (20%) in the control arm (1).

### Treatment discontinuations due to adverse events

At a median follow up time of 20.7 months, treatment discontinuations as a result of an AE had occurred more frequent in the control arm, here 17 (14%) discontinued treatment, where only 15 (8%) discontinued treatment in the isatuximab arm.

### Description of the safety profile

The results from the IKEMA study provides a robust assessment of the safety profile of the combination therapy IsaCarDex in the treatment of RRMM. The study shows relatively low rates of treatment discontinuations due to AEs, as described in the previous paragraph. For an overview of common AEs occurring in at least 20% of patients see Table 44.

Almost all included patients in the safety population experienced a TEAE, as it occurred in 172 (97%) of patients in the isatuximab arm and 117 (96%) in the control arm. TEAEs of grade 3 or worse occurred in 136 (77%) in the isatuximab arm and in 82 (67%) in the control arm. Severe TEAEs occurred in 105 (59%) patients in the isatuximab arm and in 70 (57%) in the control arm. In the study TEAEs had fatal outcomes for six (3%) and four (3%) patients in the isatuximab and control arm, respectively.

The most frequent TEAEs of any grade had a higher incidence in the isatuximab arm compared to the control arm as illustrated in

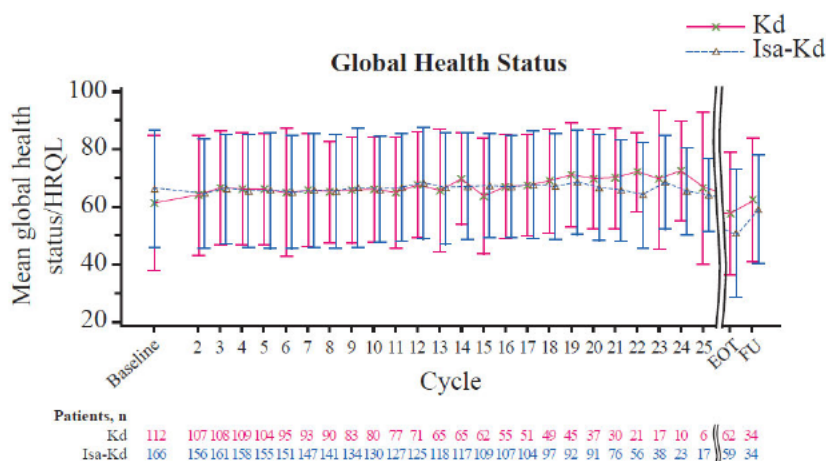
Table 44. The most frequent TEAEs were infusion-related reactions, hypertension, diarrhea, and upper respiratory tract infection. All but one of the infusion-related reactions were grade 1 or 2 and happened mainly during the first 2 days of study treatment and were reversible. Respiratory infections occurred more often in the isatuximab arm, including upper respiratory tract infections, pneumonia and bronchitis. The reason for the higher frequency of grade 3 or worse TEAEs, might be explained by the longer treatment duration in the isatuximab arm (80 weeks) compared to the control arm (61.4 weeks). However, occurrence of serious TEAEs, fatal TEAEs and TEAEs leading to treatment discontinuation were similar in the two treatment arms. The study did present a higher overall incidence of grade 3 or worse respiratory infections in the isatuximab group and patients should thus be monitored to allow for timely interventions. Further, the study indicated that combining isatuximab with CarDex, did not increase cardiovascular toxic effects. Overall, the safety profile of IsaCarDex was as expected and is manageable.

### Health Related Quality of Life (HRQoL)

HRQoL data was measured using the questionnaire requested by the DMC. The EORTC QLQ-C30 questionnaire was distributed to patients and the results were presented at the end of treatment (EOT), as the change from baseline. At

In Figure 3 the mean and standard deviation of the QoL scores is illustrated, which demonstrates that a stable level appears to be maintained throughout the study.

**Figure 3 Mean global health status over time IKEMA**



**Abbreviations:** Kd = CarDex, Isa-Kd = IsaCarDex, EOT = end of treatment, FU = follow-up

**Source: (1)**

### 7.1.2.2 POLLUX

#### POLLUX results

The outcomes requested in the DMC protocol are presented in **Table 11**, based on the available data at the data-cut on October 10, 2018 in the POLLUX study, with a median (range) duration of follow up of 44.3 (0-50.9) months. At this point median duration of treatment was 34.3 months in the daratumumab arm and 16 months in the control arm (3). For the PFS, OS and HRQoL outcomes, statistical analysis was conducted and hazard ratios calculated, whereas for the remaining three outcomes no analysis was conducted in the study. The AEs grade 3-4 and treatment discontinuations due to AEs were descriptive in the study.

**Table 11 POLLUX results**

Results from POLLUX										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Reference
				Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	P value	
<b>PFS</b>	DaraLenDex	286	44.5 months (34.1 – not estimable) *	27 months			HR: 0.44	0.35-0.55	<0.0001	(3)
	LenDex	283	17.5 months (13.9 - 20.8) *							
<b>OS</b>	DaraLenDex	286	NE*				HR: 0.64	0.4-1.01	0.0534	(4)
	LenDex	283	20.3*							
<b>Treatment discontinuations due to AEs (%)</b>	DaraLenDex	283	14.84% (10.78%-18.98%)	0.25%			RR: 1.02	0.68-1.51	0.9389	(3)
	LenDex	281	14.59% (10.46%-18.72%)							
<b>AEs grade 3-4 (%)</b>	DaraLenDex	283	88.69% (85.00%-92.38%)	11.82%			RR: 1.15	1.07 - 1.25	0.0003	(5)

Results from POLLUX							
	LenDex	281	76.87% (71.94%-81.80%)				
<b>EORTC QLQ-C30</b>	DaraLenDex		6.6 months				
<b>Time to improve ment in GHS</b>	LenDex		6.5 months	0.1 months	HR 1.03	0.81-1.30	0.82 (5)

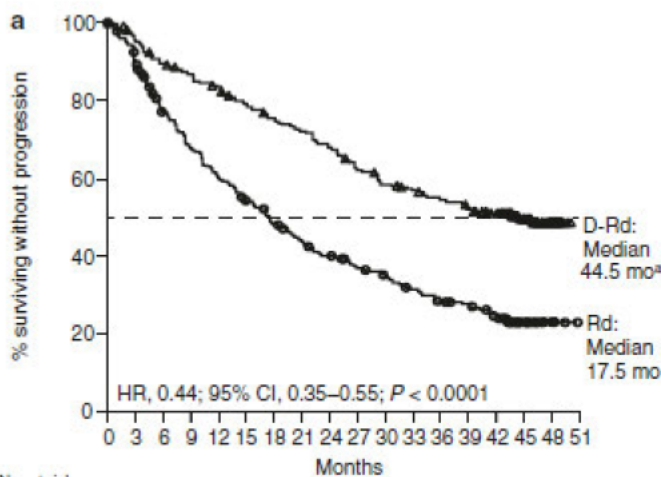
**Abbreviations:** PFS: progression-free survival, OS: overall survival, AE: adverse event, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire

\*Results are for median PFS and OS

### Median progression-free survival (PFS)

PFS was determined by a validated computer algorithm that combined laboratory results (e.g., M-protein level) and applicable imaging and then generated the outcome according to IMWG criteria. The algorithm has previously showed very strong concordance with independent reviews (4). At the data cut-off, the median follow-up time was 44.3 months, and here the results showed an improved PFS in the daratumumab arm compared to the control arm, as median PFS was 44.5 months in the daratumumab arm and was 17.5 months in the control arm. The hazard ratio was 0.44 with a 95% CI ranging from 0.35-0.55, meaning that the risk of progression was reduced in the daratumumab arm (3). The Kaplan-Meier curves for the ITT population presented in Figure 4 illustrates the PFS in both treatment arms.

**Figure 4 Progression-free survival in the intent-to-treat population**



**Abbreviations:** D-Rd = DaraLenDex, Rd = LenDex

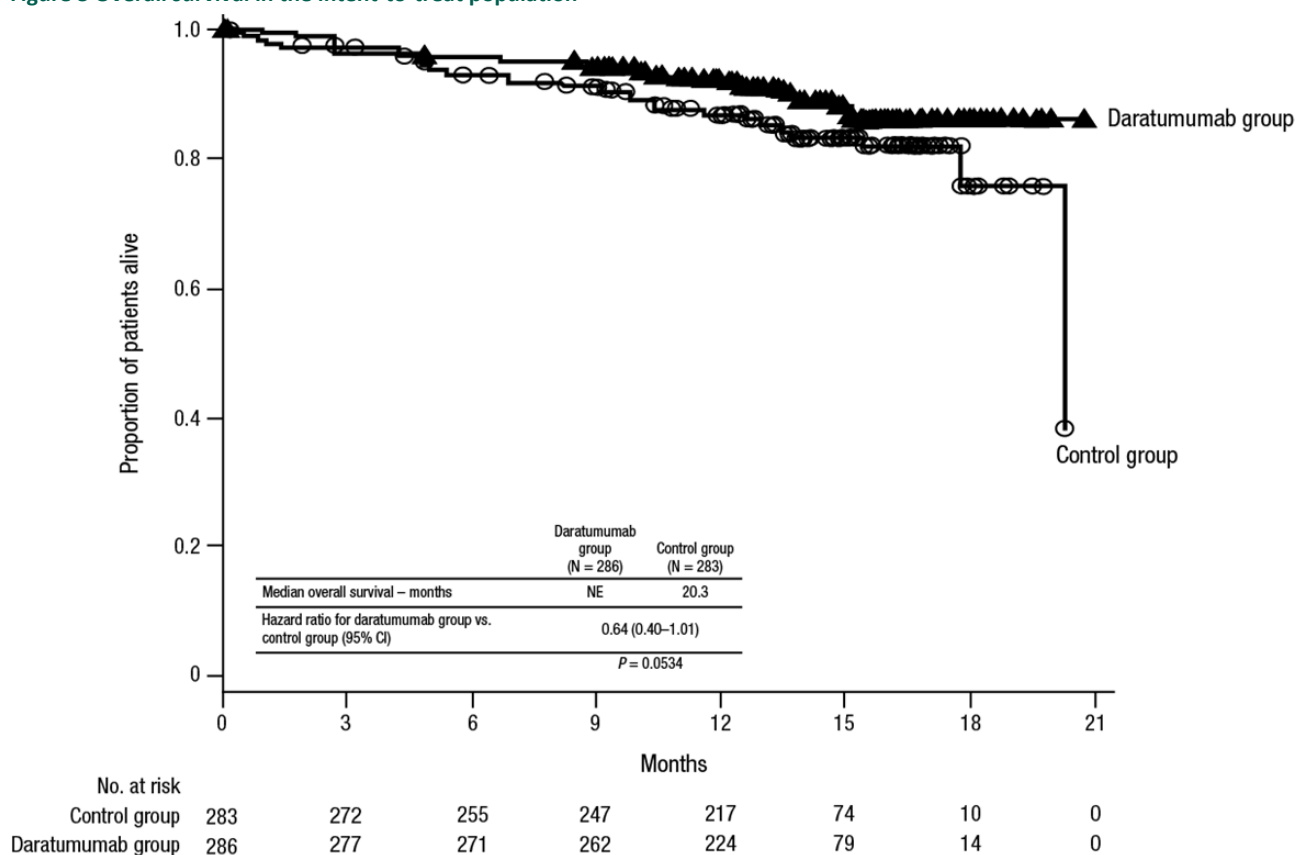
**Source:** (3)

### Median overall survival (OS)

The arguments for OS uncertainty presented in the previous section concerning the results from the IKEMA study is still valid here and will be throughout the application, thus any OS data will be a function of the very heterogenic treatment histories.

Kaplan-Meier estimates of OS presented a median OS of 20.3 months for the control arm, whereas OS for the daratumumab arm still was not reached. The estimated hazard ratio was 0.64 with a 95% CI ranging from 0.40 to 1.01 (4). An extended follow-up study of POLLUX demonstrated that median OS was not reached at 42 months follow-up and that the OS rate was 65% in the daratumumab arm compared to 57% in the control arm (3). The estimated hazard ratio suggests that the addition of daratumumab would reduce the risk of death by 36%. The estimated Kaplan-Meier curves are presented in Figure 5.

**Figure 5 Overall survival in the intent-to-treat population**



**Note:** Reported median OS are Kaplan-Meier estimates

**Source:** (4)

#### Treatment discontinuations due to adverse events

The percentage of treatment discontinuations as a result of an AE was similar in both arms, as 14.8% of patients in the safety population discontinued treatment in the daratumumab arm and 14.6% discontinued treatment in the control arm. The most common AE leading to treatment discontinuation was pneumonia, as this led to 1.8% of patients in the daratumumab arm discontinuing treatment and 1.1% in the control arm (3).

### Description of the safety profile

The results from the study provides a thorough assessment of the safety profile of the combination therapy DaraLenDex in the treatment of RRMM. The study shows comparable rates of treatment discontinuations due to AEs in the two treatment arms, as described in the previous paragraph. For an overview of common AEs occurring in at least 15% of patients see Table 46. No summary of AEs occurring in  $\geq 10\%$  of patients, as requested by the DMC, was available for POLLUX.

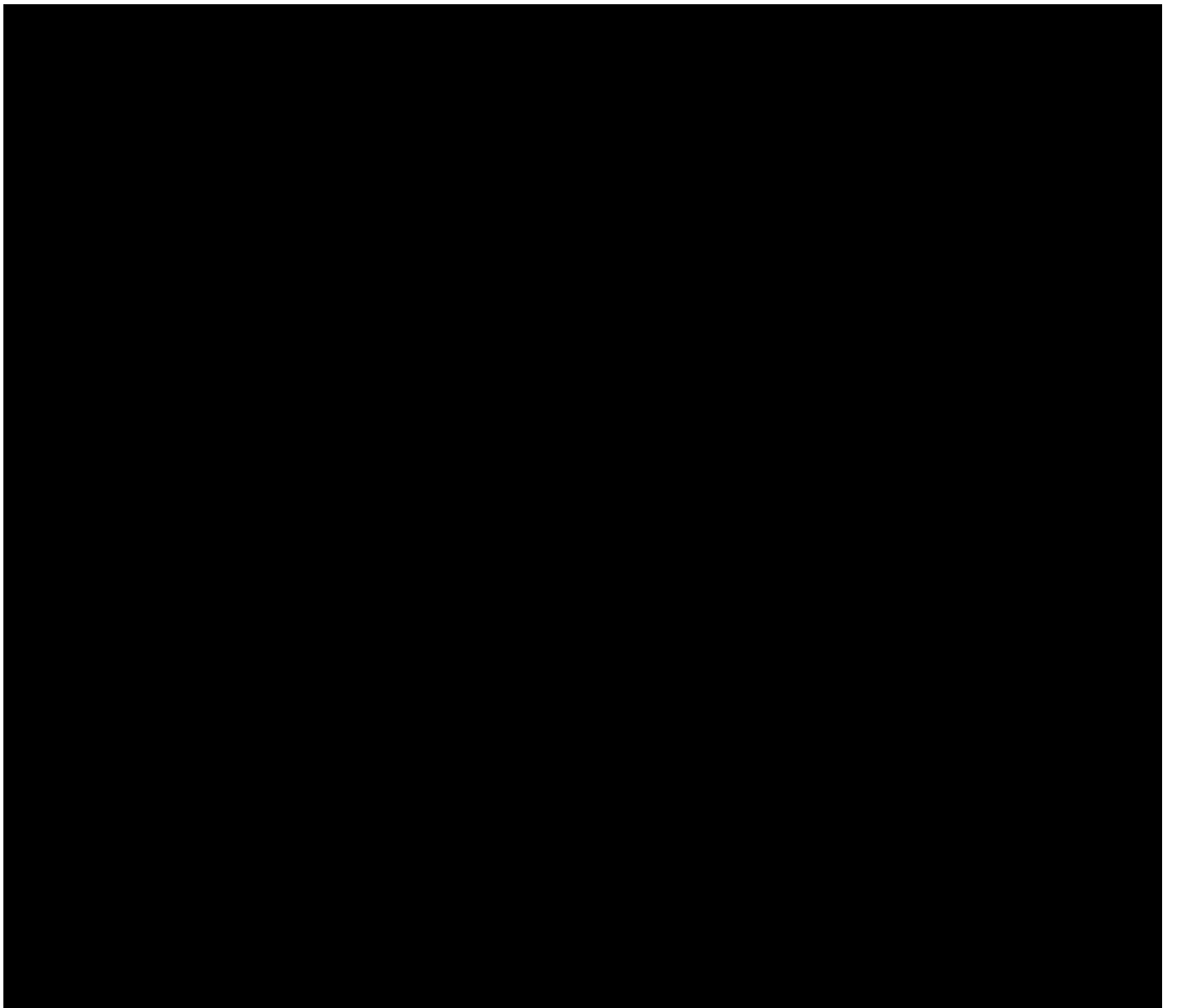
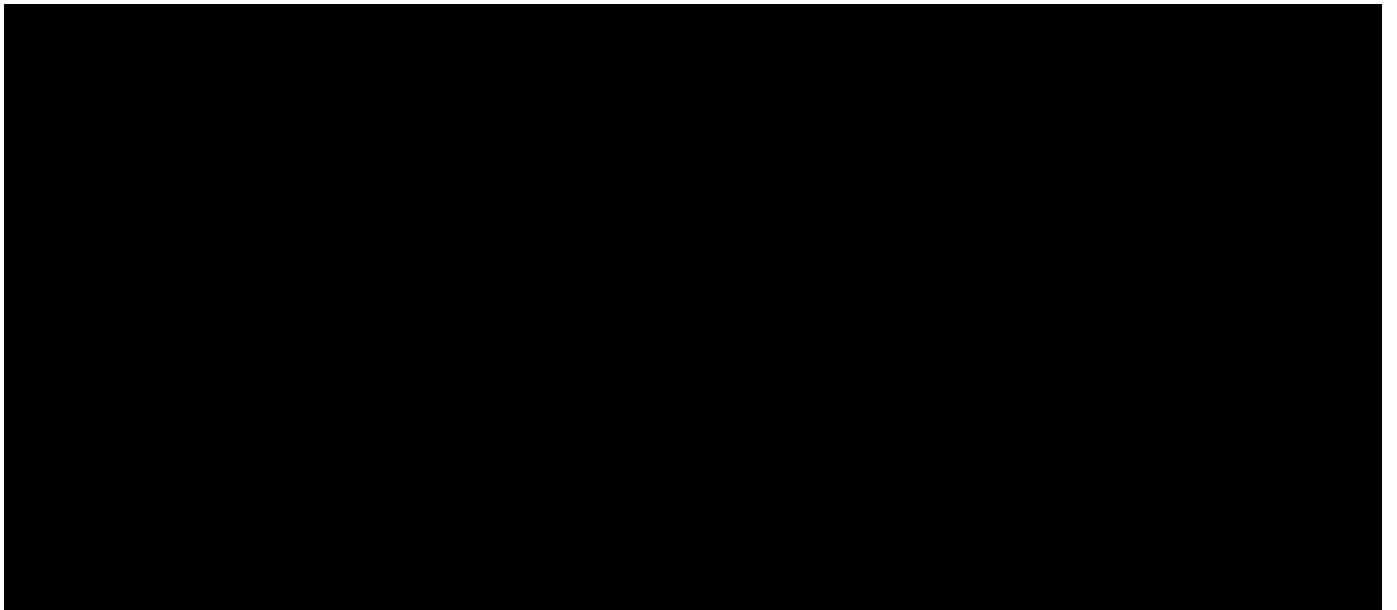
Based on the data from 25.4 months of follow-up, almost all included patients in the safety population experienced a treatment-emergent adverse event (TEAE), as it occurred in 281 (99.3%) of patients in the daratumumab arm and 274 (97.5%) in the control arm. TEAEs of grade 3 or worse occurred in 251 (88.7%) in the daratumumab arm and in 216 (76.9%) in the control arm (5). Severe AEs occurred in 48.8% of patients in the daratumumab arm and in 42% of patients in the control arm. In the study AEs had fatal outcomes for 11 (3.9%) and 15 (5.3%) patients in the daratumumab and control arm, respectively (4).

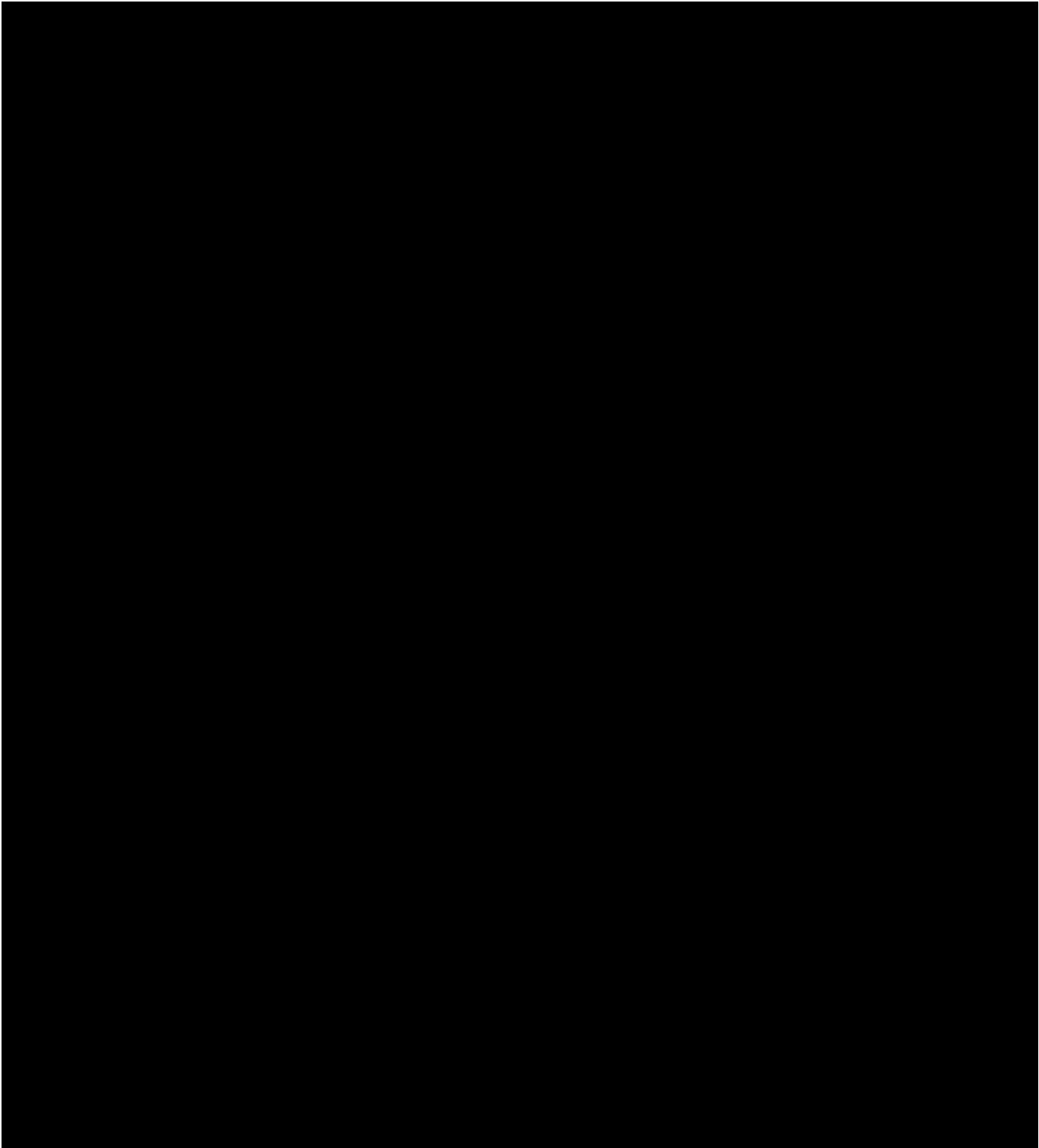
Of the most frequent occurring AE, neutropenia, diarrhea, upper respiratory tract infection and cough happened 10% or more in the daratumumab arm compared to the control arm, which could be a result of longer treatment duration in the daratumumab arm. Occurrence of grade 3 and 4 neutropenia and infections were higher in the daratumumab arm, but grade 3-4 pneumonia occurred at similar rates in both arms. Severe AEs were reported in 48.8% of patients in the daratumumab arm and 42% of patients in the control arm, with pneumonia being the most observed severe AE. The study showed that no patients that received blood transfusions had hemolysis. During the study AEs had fatal outcomes in 11 (3.9%) patients in the daratumumab compared to 15 (5.3%) patients in the control arm (4). Overall, the safety of the combination therapy DaraLenDex was considered consistent with the toxic profiles of the individual treatments.

### Health Related Quality of Life (HRQoL)

HRQoL was measured using the EORTC QLQ-C30 but not reported in the way requested by the DMC, as the requested outcome was change in points. The study only presents the median time to improvement, without any definition of when improvement is considered achieved and does not report the actual change.

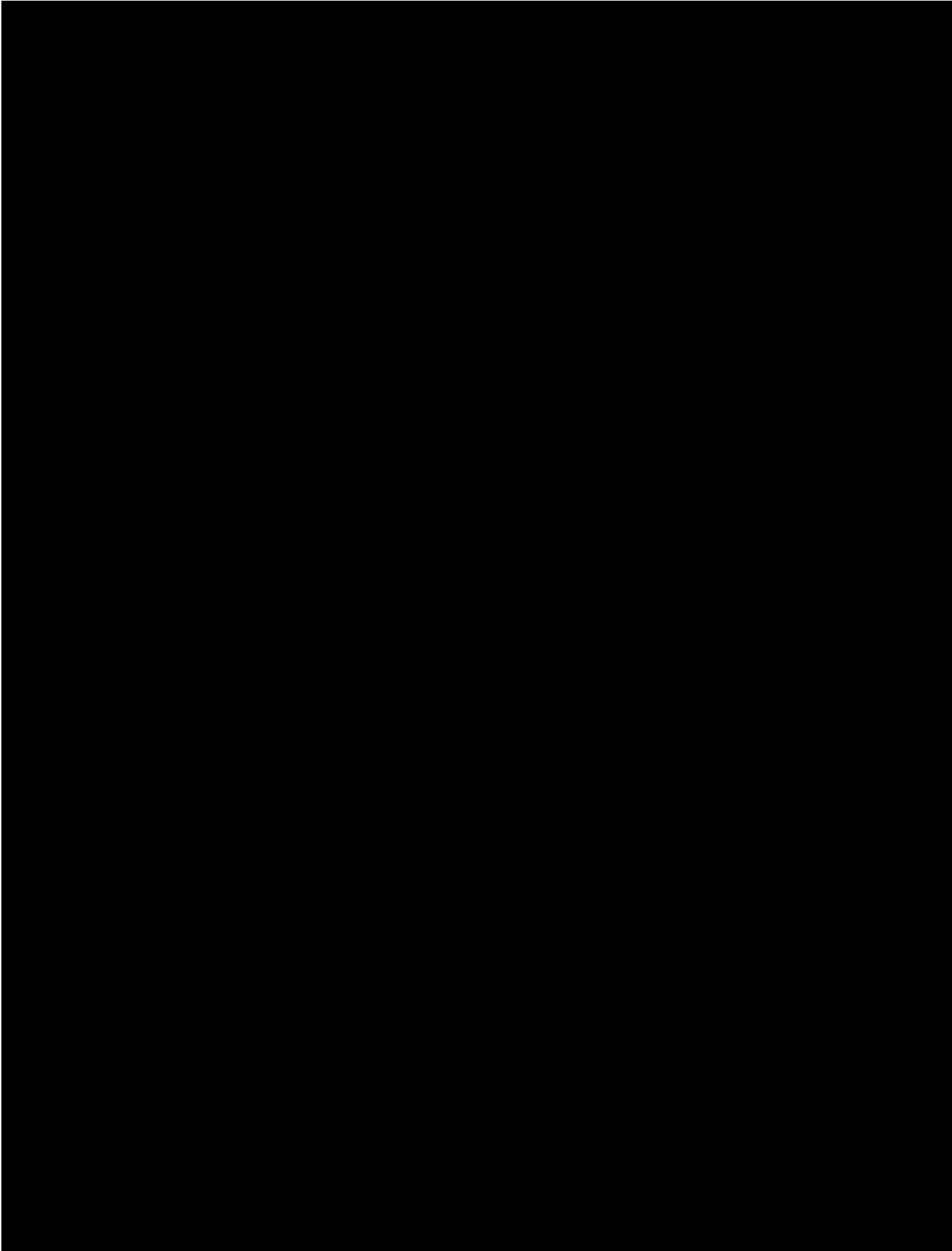
The study does state that statistically significant differences in the change from baseline were observed in favor of DaraLenDex at Weeks 40, 48, 52, 68, 84, and 116. However, these improvements did not last beyond 3 consecutive assessments. No significant differences for median time to improvement (6.6 months vs. 6.5 months; HR, 1.03; 95% CI, 0.81-1.30;  $p=0.820$ ) were reported for EORTC QLQ-C30 Global Health Status Scores in the DaraLenDex and LenDex groups (5).

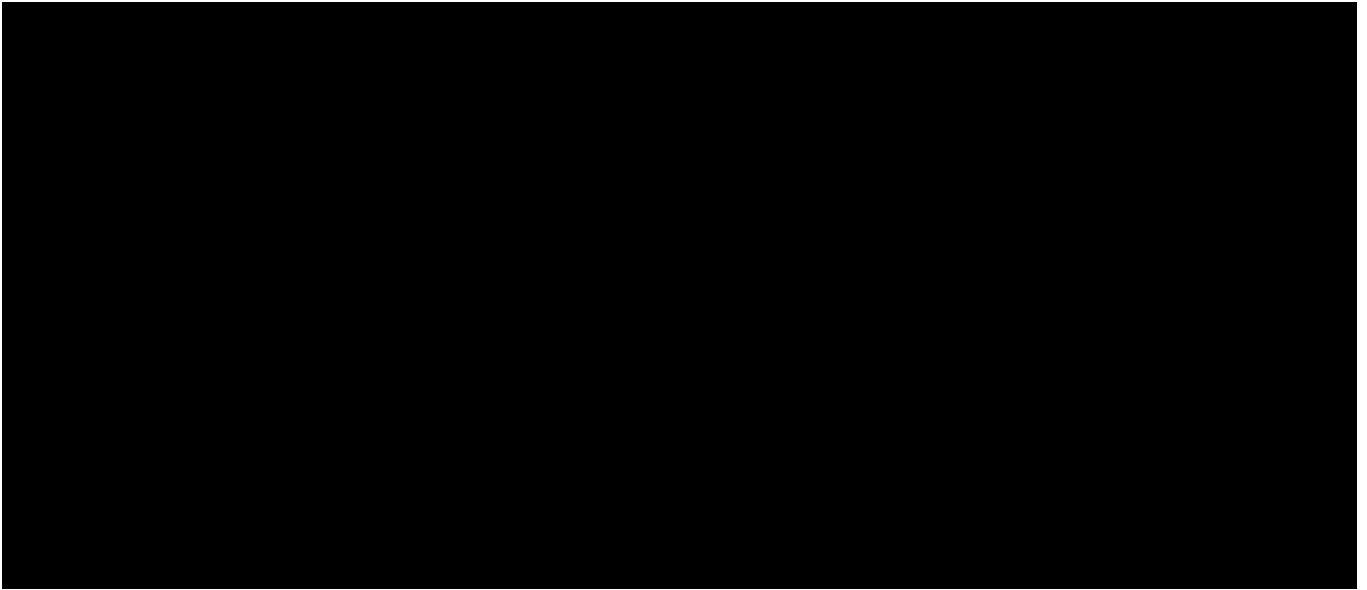




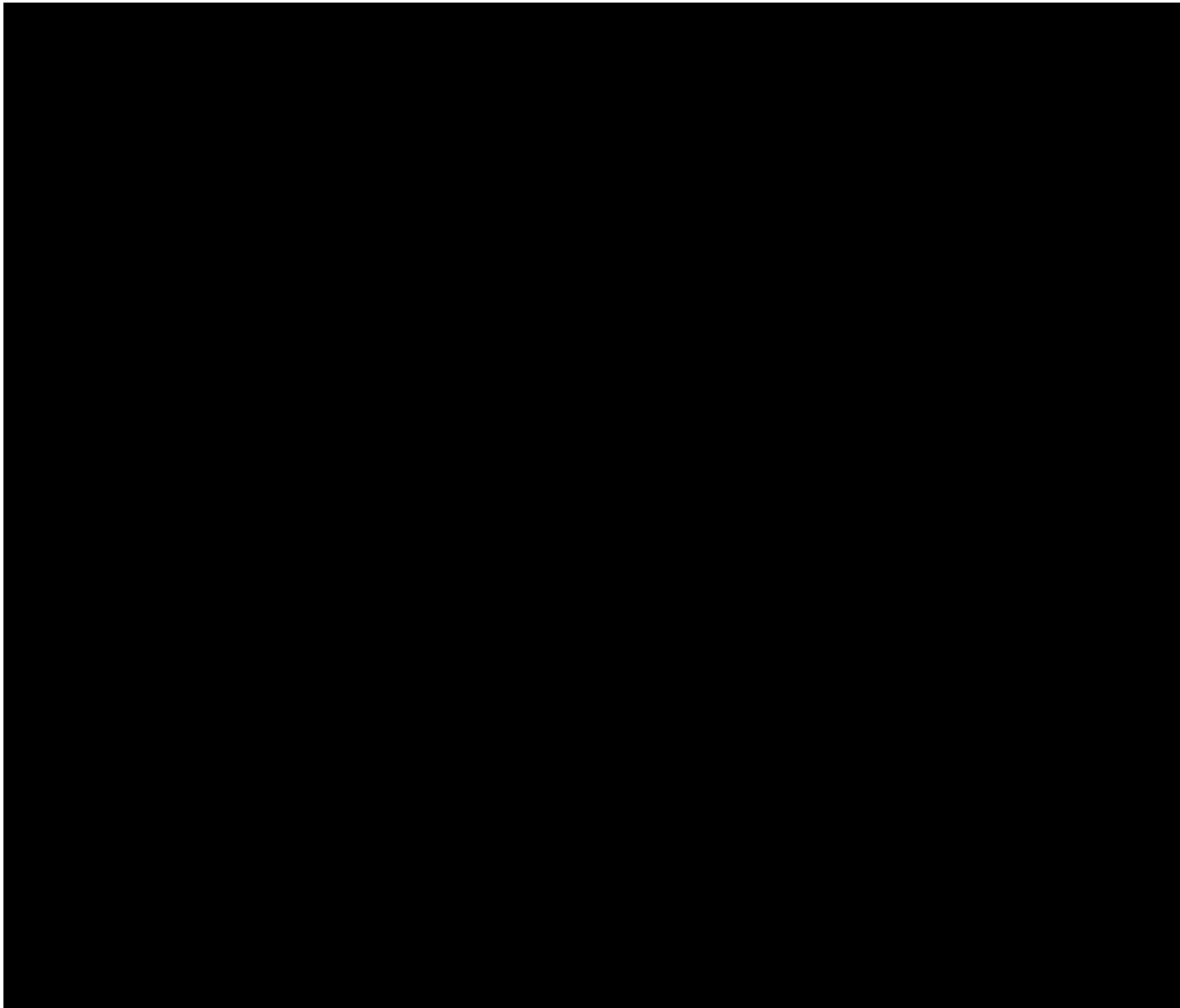


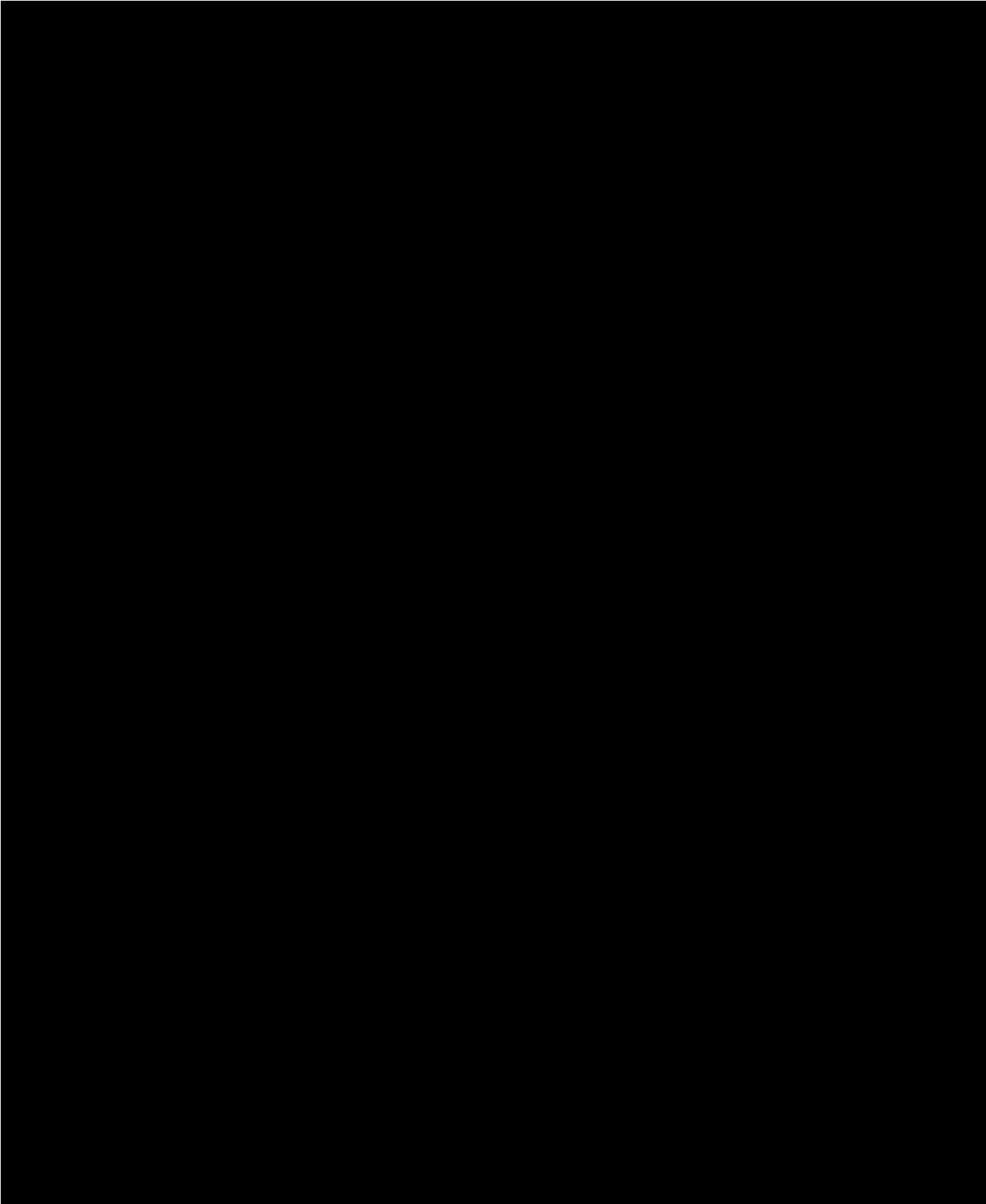


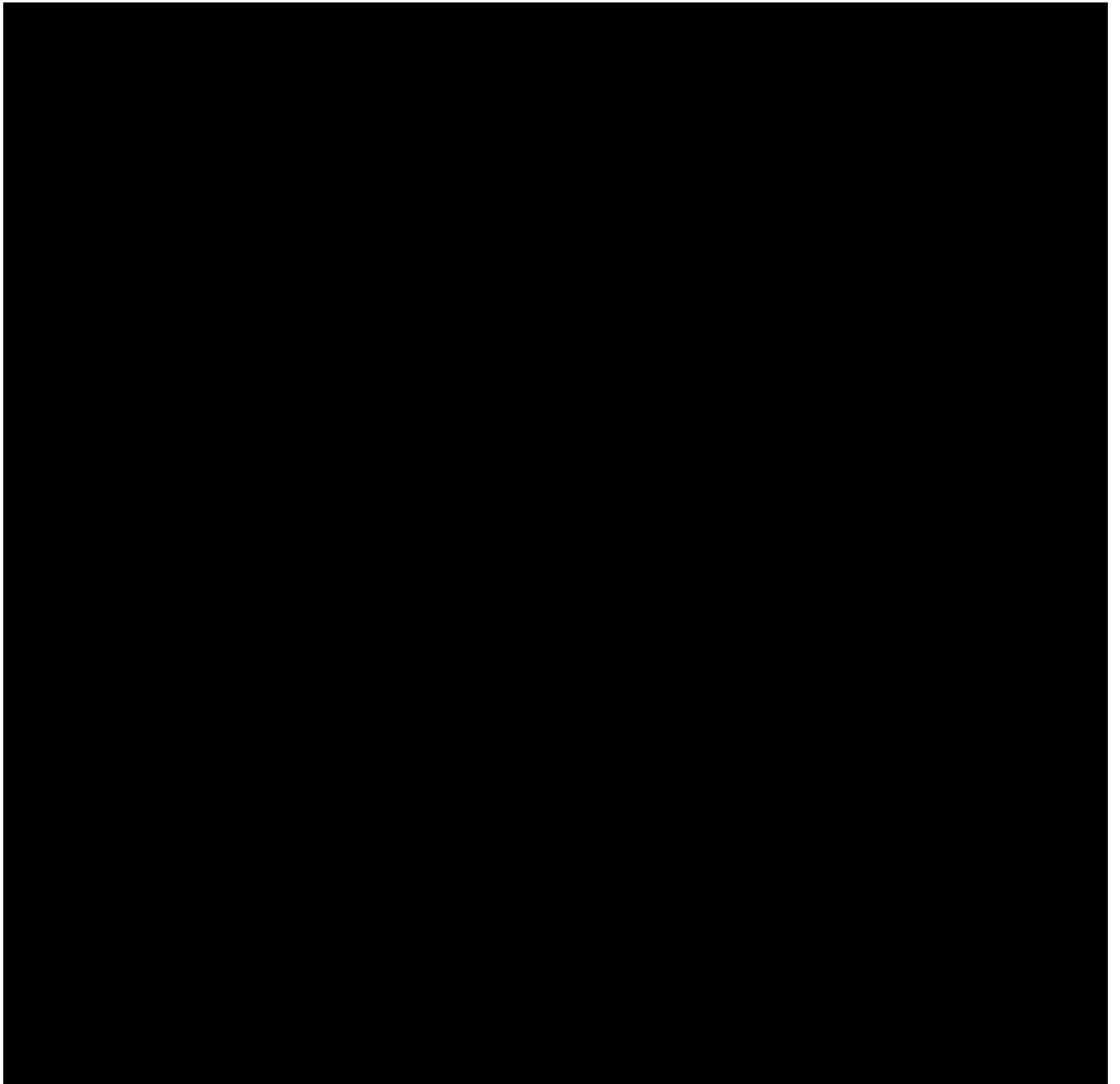












### Comparison of treatment discontinuations due to AEs

A formal statistical comparison across the two studies is difficult due to the different follow-up times and general differences between the study arms, as this is grounds for high uncertainty in a comparison. Further, this will also apply for all safety measures and HRQoL.

Treatment discontinuations was not an outcome included in the MAIC, and the comparison of this between IsaCarDex and DaraLenDex will therefore be narrative, the same conditions apply to the following comparisons of AEs grade 3-4 and HRQoL.

The proportion of patients discontinuing treatment as a result of AEs was lower in the IsaCarDex arm (8%) compared to the DaraLenDex arm (12%) (5), when compared at similar length of follow-up for IsaCarDex (20.7 months) and DaraLenDex (25.4 months).

### Comparison of safety profiles

Based on data from follow-up times of 20.7 months for IsaCarDex and 25.4 months for DaraLenDex, the overall occurrence of grade 3 or worse AEs were numerically lower in the IsaCarDex arm (77%), compared to the DaraLenDex arm (88.7%). Similarly, fatal outcomes as a result of AEs happened in 3% of patients in the IsaCarDex arm compared to 3.9% in the DaraLenDex arm.

Based on the naïve comparison it appears that patients receiving IsaCarDex generally experienced fewer events of diarrhea, fatigue, neutropenia, pyrexia, nausea, muscle spasms and asthenia as seen in Table 18. However, it should be noted that the comparison was based on different follow-up times.

Overall, the safety profile of IsaCarDex appears tolerable and similar to that of DaraLenDex.

**Table 18 AEs of grade 3 and above for IsaCarDex and DaraLenDex**

AEs grade 3 or above (%)	IsaCarDex (1)	DaraLenDex (5)
Hypertension	20	NR
Diarrhoea	3	7.1
Upper respiratory tract infection	3	1.4
Fatigue	3	6.4
Dyspnoea	5	4.2
Insomnia	5	1.4
Pneumonia	21	12
Bronchitis	2	2.1
Back pain	2	2.1
Anaemia	22	15.5



AEs grade 3 or above (%)	IsaCarDex (1)	DaraLenDex (5)
Neutropenia	19	54.1
Thrombocytopenia	30	13.8
Febrile neutropenia	NR	6
Lymphopenia	NR	5.3
Cough	0	0.4
Constipation	0.6	1.1
Muscle spasms	0	1.1
Nausea	0	1.8
Pyrexia	1.1	2.5
Edema Peripheral	0.6	0.7
Vomiting	1.1	1.1
Asthenia	1.7	3.5

Abbreviations: NR = Not reported

### HRQoL comparison

A comparison of HRQoL is not feasible as the relevant data is not available for the DaraLenDex arm and what is available has been reported using different units. However, what is observed is that the mean score of QoL appears to be stable throughout the study for IsaCarDex and there was no statistically significant change in QoL for the daratumumab arm.

### 7.1.5 Conclusion for clinical question 1

The clinical value of IsaCarDex compared to DaraLenDex in patients with RRMM is best demonstrated by the critical outcome measure PFS, as previously discussed. The results from the MAIC for PFS, demonstrates that [REDACTED]

[REDACTED] in patients with RRMM.

The OS result [REDACTED] although the results are associated with high uncertainty as argued previously in section 7.1.2.1. Safety outcomes were compared naïvely, and the analyses were limited by different study populations and follow-up time. The analysis of HRQoL was impacted by the same limitations, however in addition to this HRQoL was reported using different outcome units and therefore not directly comparable.

## 7.2 Clinical question 2 - What is the clinical value of IsaCarDex compared to DaraBorDex in patients with multiple myeloma who previously has received at least one prior treatment and is lenalidomide refractory?

### 7.2.1 Presentation of relevant studies

Since, no direct comparison of the two interventions is available, a literature search was conducted to evaluate the feasibility of a network meta-analysis (NMA), followed by the actual NMA (6). The NMA included three studies relevant for answering the clinical question regarding the clinical value of IsaCarDex compared to DaraBorDex: IKEMA, CASTOR and ENDEAVOR.

#### Study characteristics

The IKEMA study has been described previously in section 7.1.1 and an overview is also presented in Table 19. The CASTOR study was a randomized, multicenter, open-label, active controlled, phase 3 trial assessing the efficacy of DaraBorDex compared to BorDex in patients with RRMM and the ENDEAVOR study was a randomized, open-label, phase 3 study, comparing the efficacy of CarDex (464 patients) to the efficacy of BorDex (465 patients).

All of the included studies were randomized, open-label phase 3 studies, evaluating treatments in patients over 18 years of age with RRMM, who had 1 or more prior lines of treatment. All of the trials had PFS as the primary outcome and included OS as a secondary outcome. The CASTOR and ENDEAVOR are older studies and therefore includes longer follow-up time compared to IKEMA.

**Table 19 Study characteristics for included studies**

	IKEMA	CASTOR	ENDEAVOR
<b>Study design</b>	Randomized, double-blind, phase 3	Randomized, open-label, phase 3	Randomized, open-label, phase 3
<b>Start</b>	25 October 2017	September 2014	20 June 2012
<b>End</b>	October 2021	January 2016	10 November 2014
<b>Intervention (n patients)</b>	IsaCarDex (179)	DaraBorDex (251)	CarDex (464)
<b>Comparator (n patients)</b>	CarDex (123)	BorDex (247)	BorDex (465)
<b>Population</b>	1 – 3 lines of therapy	≥1 line of therapy	1 – 3 lines of therapy
<b>Stratification</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Previous lines of therapy</li> <li>• R-ISS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Previous lines of therapy</li> <li>• R-ISS</li> <li>• Previous exposure to bortezomib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• R-ISS</li> <li>• Previous lines of therapy</li> <li>• Previous PI treatment</li> <li>• Planned route of bortezomib (IV/subcutaneous)</li> </ul>

	IKEMA	CASTOR	ENDEAVOR
<b>Primary endpoint</b>	PFS	PFS	PFS
<b>Secondary endpoints</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR</li> <li>• VGPR</li> <li>• Minimal residual disease negativity rate</li> <li>• CRR</li> <li>• OS</li> <li>• Duration of response</li> <li>• TTP</li> <li>• EORTC QLQ-C30</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TTP</li> <li>• ORR</li> <li>• VGPR</li> <li>• CRR</li> <li>• Minimal residual disease negativity</li> <li>• Duration of response</li> <li>• Time to response</li> <li>• OS</li> <li>• EQ-5D-5L</li> <li>• EORTC QLQ-C30</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• ORR</li> <li>• Duration of response</li> <li>• Incidence of grade <math>\geq 2</math> peripheral neuropathy</li> </ul>
<b>Longest follow-up time</b>	20.7 months	40 months	44.3 months

**Abbreviations:** R-ISS = Revised International Staging System, PI = proteasome inhibitor, PFS = progression-free survival, ORR = Overall response rate, VGPR = Very good partial response, CRR = complete response rate, OS = overall survival, TTP = Time to progression, EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire.

#### Patient characteristics

As stated in the previous paragraph all patients included in the three studies were above 18 and had received 1 or more prior lines of treatments. Overall, the patient characteristics across the studies are comparable. In general, the patients in the included studies had similar age and cytogenetic profile. The age range in the CASTOR study was wider than the two other studies and the IKEMA study had a larger proportion of refractory patients, but also included a more heavily treated population as seen in Table 20.

**Table 20 Baseline demographic and clinical characteristics**

Study	IKEMA		CASTOR		ENDEAVOR	
	IsaCarDex	CarDex	DaraBorDex	BorDex	CarDex	BorDex
<b>Age, years</b>						
<b>Median (range)</b>	65 (55-70)	63 (57-70)	64 (30-88)	64 (33-85)	65 (58-72)	65 (60-71)
<b>Median (range) time from diagnosis, years</b>	3.2 (2.0-5.5)	3.3 (2.1-5.8)	3.9 (0.7-20.7)	3.7 (0.6-18.6)	NR	NR
<b>ECOG performance-status, n (%)</b>						
0		NR	NR	NR	221 (47.6)	232 (49.9)
1					210 (45.3)	203 (43.7)
2					33 (7.1)	30 (6.5)
<b>Cytogenetic profile, n (%)</b>						
<b>N</b>	179	123	167	186	464	465
<b>Standard risk</b>	114 (64)	78 (63)	123 (73.7)	135 (72.6)	284 (61)	291 (63)
<b>High risk</b>	42 (23)	31 (25)	44 (26.3)	51 (27.4)	97 (21)	113 (24)
<b>T (4;14)</b>	NR	NR	14 (5.6)	5 (2.0)		
<b>T(14;16)</b>	NR	NR	4 (1.6)	15 (6.1)		
<b>Del17p</b>	NR	NR	28 (11.2)	21 (8.5)		
<b>Prior lines of therapy, n (%)</b>						
<b>Median (range)</b>	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-9)	2 (1-10)	2 (1-2)	2 (1-2)
<b>1</b>	79 (44.1)	55 (44.7)	122 (48.6)	113 (45.7)	232 (50)	232 (49.9)
<b>2</b>	64 (35.8)	36 (29.3)	70 (27.9)	74 (30)	157 (33.8)	145 (31.2)
<b>3</b>	33 (18.4)	30 (24.4)	37 (14.7)	32 (13)	75 (16.2)	87 (18.7)
<b>&gt;3</b>	3 (1.7)	2 (1.6)				
<b>Prior ASCT, n (%)</b>						
	116 (64.8)	69 (56.1)	157 (62.5)	149 (60.3)	NR	NR
<b>Prior PI, n (%)</b>						
	166 (92.7)	105 (85.4)	169 (67.3)	172 (69.6)	252 (54.3)	253 (54.4)
<b>Bortezomib</b>	163 (91.1)	102 (82.9)	164 (65.3)	162 (65.6)	250 (53.9)	252 (54.2)
<b>Prior IMiD, n (%)</b>						
	136 (76)	100 (81.3)	179 (71.3)	198 (80.2)	388 (83.6)	424 (91.2)
<b>Lenalidomide</b>	72 (40.2)	59 (48.0)	NR	NR	171 (36.9)	211 (45.4)
<b>Prior IMiD + PI, n (%)</b>						
	NR	NR	112 (44.6)	129 (52.2)	NR	NR

Study	IKEMA	CASTOR	ENDEAVOR			
Refractory to last line of therapy, n (%)	89 (49.7)	73 (59.3)	76 (30.3)	85 (34.4)	NR	NR
Refractory to lenalidomide, n (%)	57 (32)	42 (34)	60 (24)	81 (33)	113 (24.4)	122 (26.2)

**Abbreviations:** ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, ASCT = autologous stem cell transplantation, PI = proteasome inhibitor, IMiD = immunomodulatory drug, NR = Not reported  
\* includes ECOG 1 and 2,

### Reported outcomes

In the following section the relevant outcomes as defined by the DMC, will be presented along with an overview illustrated in Table 22, Table 23 and Table 24.

**Table 21 Reported outcomes in the three studies**

	Median PFS	Median OS	Treatment discontinuations due to AEs	AEs of grade 3-4	EORTC QLQ-C30
IKEMA	X	X (Not reached)	X	X	X
CASTOR	X	X (Not reached)	X	X	X
ENDEAVOUR	X	X	X	X	X

**Abbreviations:** PFS = progression-free survival, OS = overall survival, AE = adverse events, EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire

## 7.2.2 Results per study

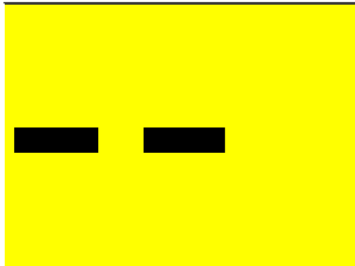
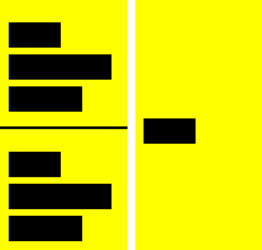
In the three included studies similar endpoints were evaluated, the primary endpoint was PFS and as a secondary endpoint OS was included. The studies also included health related quality of life (HRQoL) assessments using EORTC QLQ-C30. Referring to the protocol provided by the DMC, this section will focus on the requested outcomes (median PFS, median OS, AEs grade 3-4, Treatment discontinuations due to AEs and HRQoL).

### 7.2.2.1 IKEMA

#### IKEMA results

The IKEMA results have been presented in section 7.1.2, in relation to the first clinical question and will therefore not be elaborated on in this section. For a quick recall of the study results Table 22 is presented below.

**Table 22 IKEMA results**

Results from IKEMA										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Reference
				Difference	95% CI	p value	Difference	95% CI	p value	
<b>PFS</b>	IsaCarDex	179	Not reached (not estimable) *				HR: 0.53	0.36-0.79	0.0007	(1)
	CarDex	123	19.15 (15.77-Not reached) months *							
<b>OS</b>	IsaCarDex	179	NE *							(2)
	CarDex	123	NE *							
<b>Treatment discontinuations due to AEs (%)</b>	IsaCarDex	177	8.47% (4.37%-12.58%)	-5.46%			RR: 0.61	0.32 - 1.17	0.1369	(1)
	CarDex	122	13.93% (7.79%-20.08%)							
<b>AEs grade 3-4 (%)</b>	IsaCarDex	177	76.84% (70.62%-83.05%)	9.62%			RR: 1.14	0.99 - 1.33	0.0760	(1)
	CarDex	122	67.21% (58.88%-75.54%)							
<b>EORTC QLQ-C30</b>	IsaCarDex									(2)
	CarDex									

**Abbreviations:** PFS = progression-free survival, OS = overall survival, AE = adverse event, EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire

\*Results are for median PFS and OS

### 7.2.2.2 CASTOR

#### CASTOR results

In the CASTOR study all the relevant outcomes, as defined by the DMC are presented in Table 23, based on the data retrieved at the most recent follow-up, at which point median duration of treatment was 13.4 months in the daratumumab arm and 5.2 months in the control arm (7). It should be noted that the CASTOR study included patients with more than 3 prior lines of therapy, consequently results in Table 23 are for the ITT population in order to be consistent in the presentation of results. For the PFS, OS and HRQoL outcomes statistical analysis was conducted and hazard ratios calculated, whereas for the remaining two outcomes no analysis was conducted in the study and thus presented descriptively. In the following paragraphs median PFS and OS will be presented for both the ITT population, but also for the subgroup receiving between 1 and 3 prior lines of therapy, as the latter population best matches the population in IKEMA and is used in the indirect treatment comparison (ITC) in section 7.2.3.

**Table 23 CASTOR results**

Results from CASTOR										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Reference
				Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	P value	
PFS	DaraBorDex	251	16.7 months*	9.6 months			HR: 0.31	0.25-0.40	<0.0001	(7)
	BorDex	247	7.1 months*							
OS	DaraBorDex	251	Not reached (59 deaths) *	NE			HR:0.77	0.55-1.09		(8)
	BorDex	247	Not reached (75 deaths) *							

Results from CASTOR							
<b>Treatment discontinuations due to AEs (%)</b>	DaraBorDex	243	9.88% (6.13%-13.63%)	1.02%	RR: 1.11	0.64 - 1.95	0.7160 (7)
	BorDex	237	8.86% (5.24%-12.48%)				
<b>AEs grade 3-4 (%)</b>	DaraBorDex	243	76.13% (70.77%-81.49%)	13.68%	RR: 1.22	1.08 - 1.38	0.0014 (9)
	BorDex	237	62.45% (56.28%-68.61%)				
<b>EORTC QLQ-C30 – time to improvement</b>	DaraBorDex		5.0 months	-0.1 month	HR: 0.99	0.76 - 1.29	0.91 (10)
	BorDex		5.1 months				

**Abbreviations:** PFS = progression-free survival, OS = overall survival, AE = adverse event, EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire

\*Results are for median PFS and OS

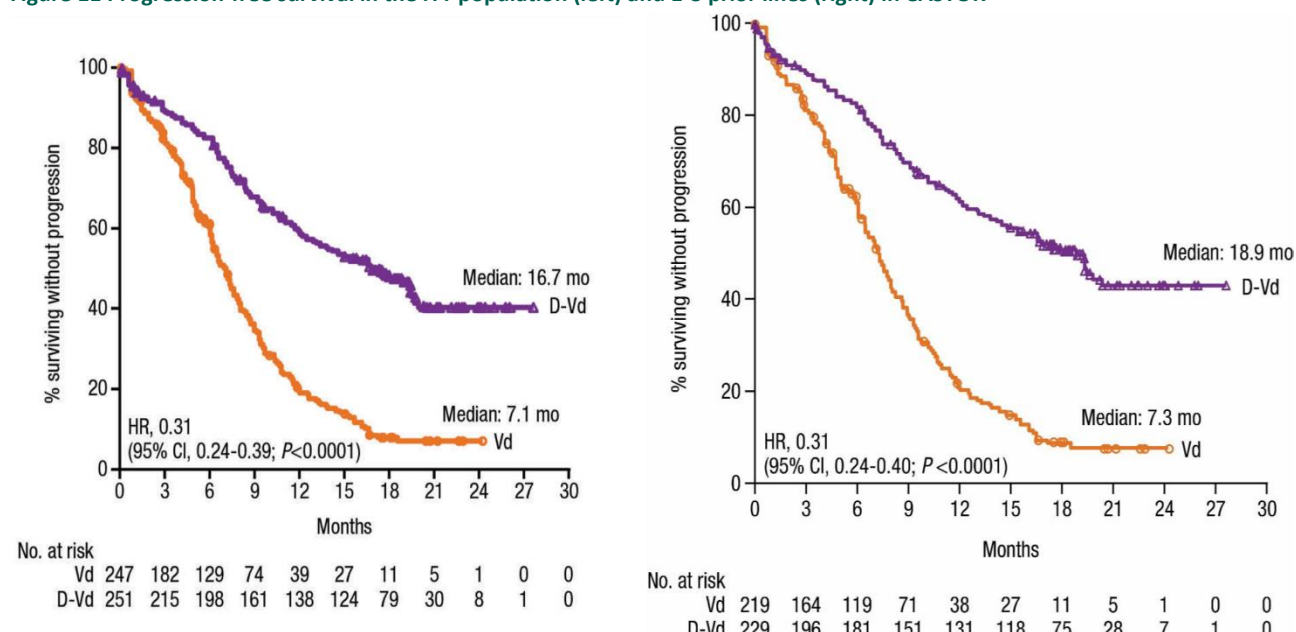
### Median progression-free survival (PFS)

PFS was defined as the time from randomization to the first documentation of disease progression or death from any cause. The results showed a statistically significant difference in PFS at a median follow-up of 40 months in the ITT population. The daratumumab arm presented a median PFS of 16.7 months, while the control arm presented a median PFS of 7.1 months. The hazard ratio was 0.31 (95% CI: 0.25-0.40) demonstrating a reduced risk of disease progression in the daratumumab arm (7). Results were also presented for patients refractory to lenalidomide, which showed a HR of 0.44 (95% CI: 0.28-0.68), indicating that DaraBorDex also has an improved effect on this population, when compared to BorDex.

Below in Figure 11, Kaplan-Meier curves of the estimated PFS at a median follow-up of 19.4 months are presented for both the ITT population and the subgroup with 1-3 prior lines of treatment. Here the results demonstrate the same HR (0.31), but slightly higher median PFS in both arms for the subgroup of 1-3 prior lines of therapy (18.9 vs. 16.7 months in the DaraBorDex arm and 7.3 vs. 7.1 in the BorDex arm) (10). The results from the subgroup analysis are used in the ITC.



**Figure 11 Progression-free survival in the ITT population (left) and 1-3 prior lines (right) in CASTOR**



**Abbreviations:** D-Vd = DaraBorDex, Vd = BorDex

**Source: (10)**

### Median overall survival (OS)

The arguments for OS uncertainty presented in the previous section concerning the results from the IKEMA study is still valid here and will be throughout the application, thus any OS data will be a function of the very heterogenic treatment histories.

In the three year follow-up of the CASTOR study, the OS data were not mature. At the time of the follow-up analysis death occurred in 102 (41%) patients in the daratumumab arm and 119 (48%) in the control arm (7). The Kaplan-Meier curves and table below in Figure 12, shows the overall survival at a median follow-up of 19.4 months and a HR of 0.71 (95% CI: 0.49 – 1.03) for the population which received between 1 and 3 prior lines of therapy and a HR of 0.77 (95% CI: 0.55-1.09) for the ITT population. The results indicate a lower HR for the subgroup of patients receiving 1-3 prior lines of therapy and are also considered relevant to use in the ITC.

**Figure 12 Overall survival in CASTOR**

Figure 1. OS in the (A) intent to treat population and (B) in patients who received 1 prior line of therapy

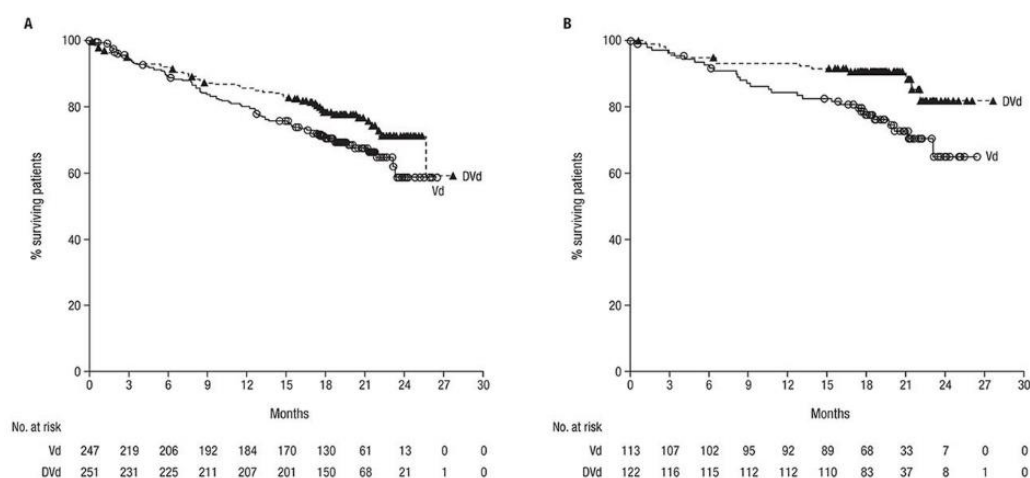


Table. OS in subgroups based on number of prior lines of therapy

	Intent to treat population		1 prior line of therapy subgroup		1-3 prior lines of therapy subgroup	
	DVd (n=251)	Vd (n=247)	DVd (n=122)	Vd (n=113)	DVd (n=229)	Vd (n=219)
OS Events	59	75	14	29	50	67
HR (95% CI)	0.77 (0.55-1.09)		0.46 (0.24-0.89)		0.71 (0.49-1.03)	
24-month OS rate, %	71	59	82	65	72	61

**Abbreviations:** DVd = DaraBorDex, Vd = BorDex, OS = overall survival

**Source:** (8)

### Treatment discontinuations due to adverse events

At 19.4 months of follow-up the proportion of patients who discontinued treatment due to AEs were similar in both arms, as 9.5% of patients in the safety population discontinued treatment in the daratumumab arm and 9.3% discontinued treatment in the control arm. The longer follow-up time revealed a safety profile consistent with the results from the primary analysis (10) and likewise for the 40 months follow-up (7). The longer follow-up time revealed a safety profile consistent with the results from the primary analysis (10) and likewise for the 40 months follow-up (7). In the primary analysis the most common AE leading to treatment discontinuation was pneumonia and peripheral sensory neuropathy (9).

### Description of the safety profile

The results from the CASTOR study provides a robust assessment of the safety profile of the combination therapy DaraBorDex in the treatment of RRMM. The study shows comparable rates of treatment discontinuations due to AEs in the two arms, as described in the previous paragraph.

Almost all included patients in the safety population experienced an AE, as it occurred in 98.8% of patients in the daratumumab arm and 95.4% in the control arm. For an overview of the common AEs occurring in at least 15% of patients see Table 48. AEs of grade 3 or worse occurred in 76.1% in the daratumumab arm and in 62.4% in the control arm, the most common ones being thrombocytopenia (45.3% vs. 32.9%), anemia (14.4% vs. 16.0%) and neutropenia (12.8% vs. 4.2%) in the daratumumab arm vs. the control arm, respectively. Both hematologic events and non-

hematologic events had a higher occurrence in the daratumumab arm. In the study AEs had fatal outcomes for 13 (5.3%) and 14 (5.9%) patients in the daratumumab and control arm, respectively.

Infusion-related reactions of any grade occurred in almost half (45.3%) of the patients receiving daratumumab. Of these infusion-related reactions, 98.2% happened during the first infusion and were mostly grade 1-2. In general, the combination therapy DaraBorDex was associated with a higher incidence of AEs, but was expected as it is consistent with other studies on daratumumab (9).

#### **Health Related Quality of Life (HRQoL)**

Change from baseline in EORTC QLQ-C30 is not reported in the published studies as defined by the DMC and can therefore not be included in the comparison.

The EORTC QLQ-C30 showed that throughout the treatment, HRQoL was maintained and no significant differences in health status were observed for median time to improvement (5.0 *versus* 5.1 months; HR, 0.99; 95% CI, 0.76-1.29;  $P=0.9163$ ) (10).

#### **7.2.2.3 ENDEAVOR**

##### **Results from ENDEAVOR**

In the ENDEAVOR study all the relevant outcomes as defined by the DMC are presented in Table 24, based on the data retrieved at the most recent follow-up, at which point median follow-up time was 44.7 months in the CarDex arm and 43.7 months in the BorDex arm. For the PFS, OS outcomes and HRQoL statistical analysis was conducted and hazard ratios calculated, whereas for the remaining three outcomes no analysis was conducted in the study. The AEs grade 3-4 and treatment discontinuations due to AEs were descriptive in the study.

**Table 24 ENDEAVOR results**

Results from ENDEAVOR										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Reference
				Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	P value	
<b>PFS</b>	CarDex	464	18.7 months (15.6 – NE)*	9.3 months			HR: 0.53	0.44- 0.65	<0.0001	(11)
	BorDex	465	9.4 months (8.4 – 10.4)*							
<b>OS</b>	CarDex	464	47.8 months (41.9 - NE)*	9 months			HR: 0.76	0.63- 0.92	0.0017 **	(12)
	BorDex	465	38.8 months (31.7 – 42.7) *							
<b>Treatment discontinuations due to AEs (%)</b>	CarDex	463	29.59% (25.43%- 33.75%)	3.05%			RR: 1.12	0.91 - 1.37	0.3078	(12)
	BorDex	456	26.54% (22.48%- 30.59%)							
<b>AEs grade 3-4 (%)</b>	CarDex	463	81.86% (78.35%- 85.37%)	10.80%			RR: 1.15	1.07 - 1.24	0.0001	(12)
	BorDex	456	71.05% (66.89%- 75.22%)							
<b>EORTC QLQ-C30 – GHS Mean difference</b>	CarDex	464	NR	3.51	1.97 – 5.06	<0.0001				(13)
	BorDex	465	NR							

**Abbreviations:** PFS = progression-free survival, OS = overall survival, AE = adverse event, EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire

\*Results are for median PFS and OS

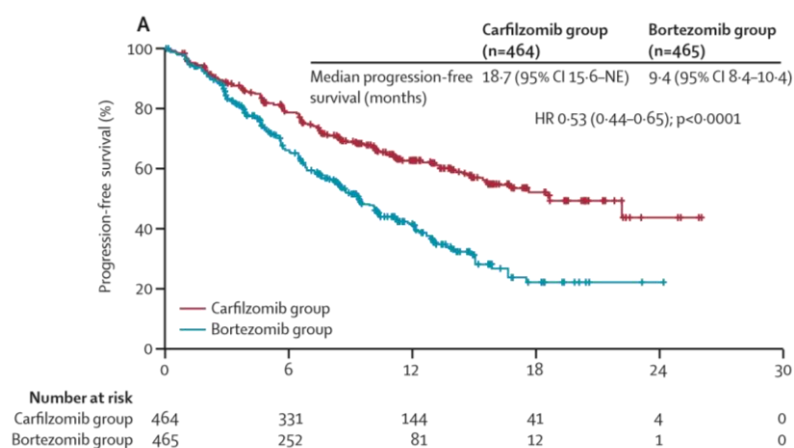
\*\* 1-sided

### Median progression-free survival (PFS)

At the data cut-off, the median PFS in the ITT-population was statistically significantly longer for the CarDex arm (18.7 months [95% CI: 15.6 – not reached]) compared to the BorDex arm (9.4 months [95% CI: 8.4 – 10.4]). The hazard ratio was 0.53 (95% CI: 0.43 – 0.65), meaning that the risk of progression was reduced in the CarDex arm (11). The difference in PFS is also illustrated by the Kaplan-Meier curves in Figure 13.

A subgroup analysis of patients refractory to lenalidomide showed a HR of 0.8 (95% CI: 0.57-1.11), indicating that CarDex shows a positive effective in this population when compared to BorDex (11).

**Figure 13 Progression-free survival in the ITT population in ENDEAVOR**

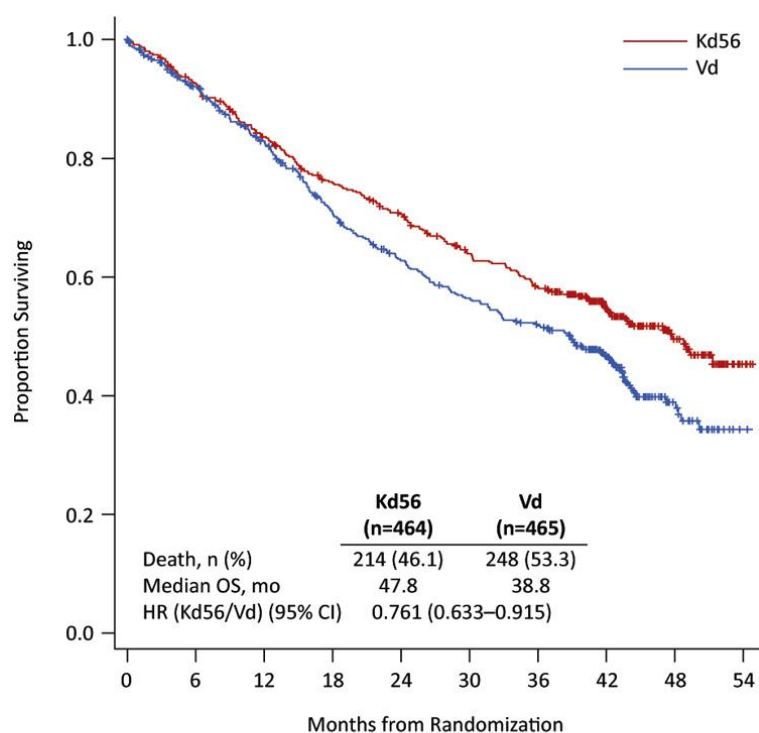


Source: (11)

### Median overall survival (OS)

The median OS for the ITT-population at a median follow-up time of 44.3 months was 47.8 months (95% CI: 41.9 – Not reached) in the CarDex arm and 38.8 months (95% CI: 31.7 – 42.7) in the BorDex arm. The hazard ratio was 0.761 (95% CI: 0.633 – 0.915), which is illustrated in Figure 14.

**Figure 14 Kaplan-Meier curve of overall survival**



Number of Subjects at Risk:

Kd56	464	425	376	336	309	273	248	166	60	9
Vd	465	408	358	297	258	231	210	136	38	4

**Abbreviations:** Kd56 = carfilzomib (56 mg/m<sup>2</sup>) and dexamethasone, Vd = BorDex

**Source:** (12)

### Treatment discontinuations due to adverse events

Treatment discontinuations due to AEs were comparable between the two treatment arms, as this occurred in 137 (29.6%) patients in the CarDex arm and 121 (26.5%) patients in the BorDex arm. The most common AE leading to discontinuation of treatment was cardiac failure as defined by the standardized medical dictionary for regulatory activities query, narrow scope (SMQN), which led to discontinuation in 18 (3.9%) patients in the CarDex arm and 4 (0.9%) in the BorDex arm.

### Description of the safety profile

Patients with at least one AE were comparable between the treatment arms, as both arms presented with AEs in 99% of the patients. The most commonly reported AEs in the CarDex and BorDex arms were anemia (43.6% and 28.5%, respectively), diarrhea (36.7% and 40.6%, respectively), pyrexia (32.6% and 15.4%, respectively), hypertension (32.6% and 10.1%, respectively), fatigue (32.2% and 30.7%, respectively) and dyspnea (32.2% and 13.6%, respectively). For a full list of common AEs occurring in at least 10% of patients see Table 50.

The percentage of patients experiencing AEs of grade 3 or above was higher in the CarDex arm (81.9%) compared to the BorDex arm (71.1%). Grade 3 or above AEs that occurred more frequently in the CarDex arm were anemia (17.3% vs. 10.1%), pyrexia (3% vs. 0.7%), hypertension (14.9% vs. 3.3%), cardiac failure (6% vs. 2%), ischemic heart disease (2.6% vs. 1.5%) and acute renal failure (5.8% vs. 3.5%).

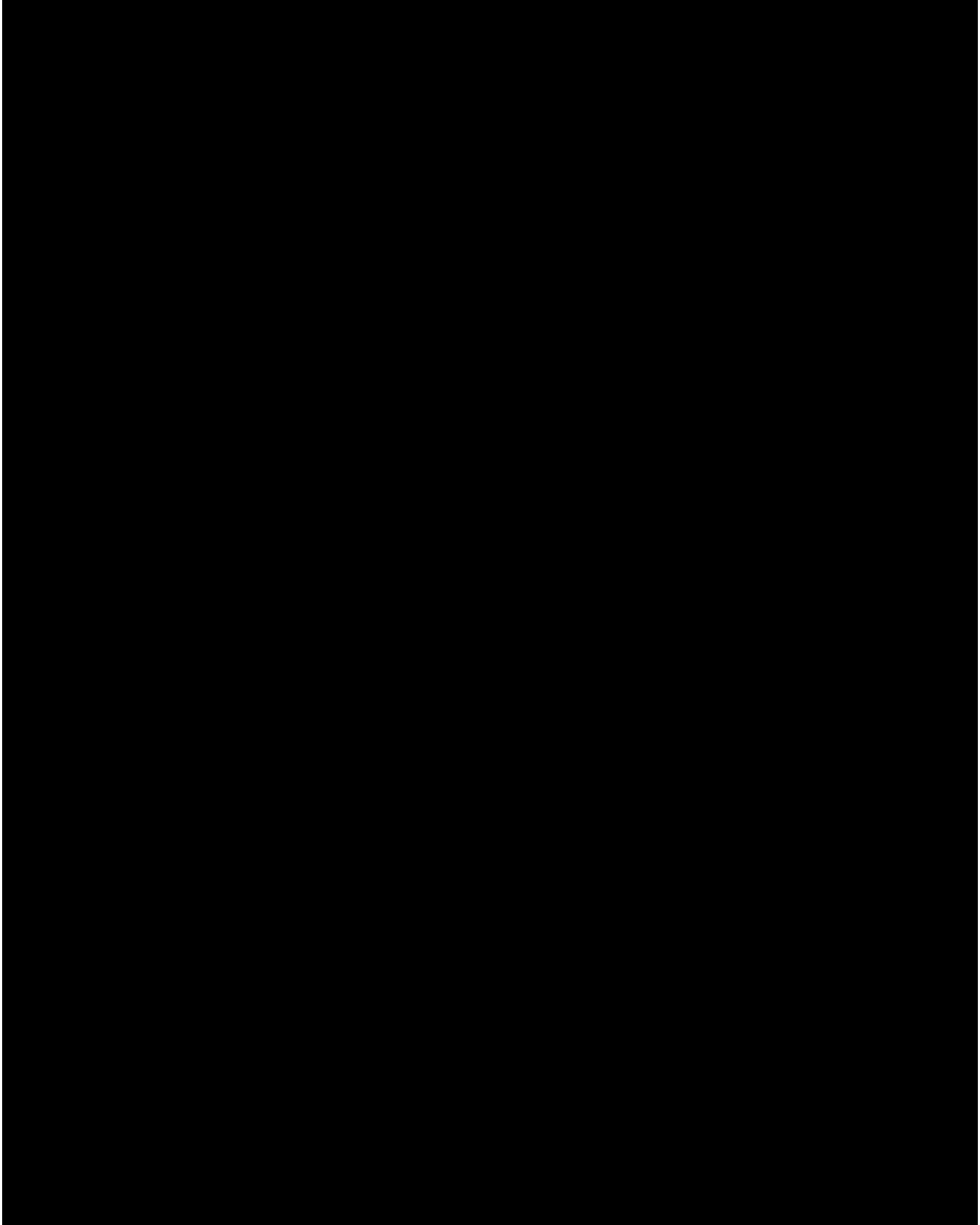
The updated analysis (12) showed that the incidence of any grade 3 or above TEAE, decreased over time in both treatment groups. In the CarDex arm 74.1% experienced a grade 3 or above TEAE within the first 12 months compared to 54% after 36 months of treatment. Similarly, for the BorDex arm, 67.1% experienced a grade 3 or above TEAE within the first 12 months compared to 28% after 36 months of treatment.

Serious AEs occurred in 59% of patients in the CarDex arm and 40% in the BorDex arm with the most frequently reported AEs being pneumonia, pyrexia, dyspnea, acute renal failure pulmonary embolism and respiratory tract infection. AEs had fatal outcomes for 30 (7%) patients in the CarDex arm and for 19 (5%) patients in the BorDex arm.

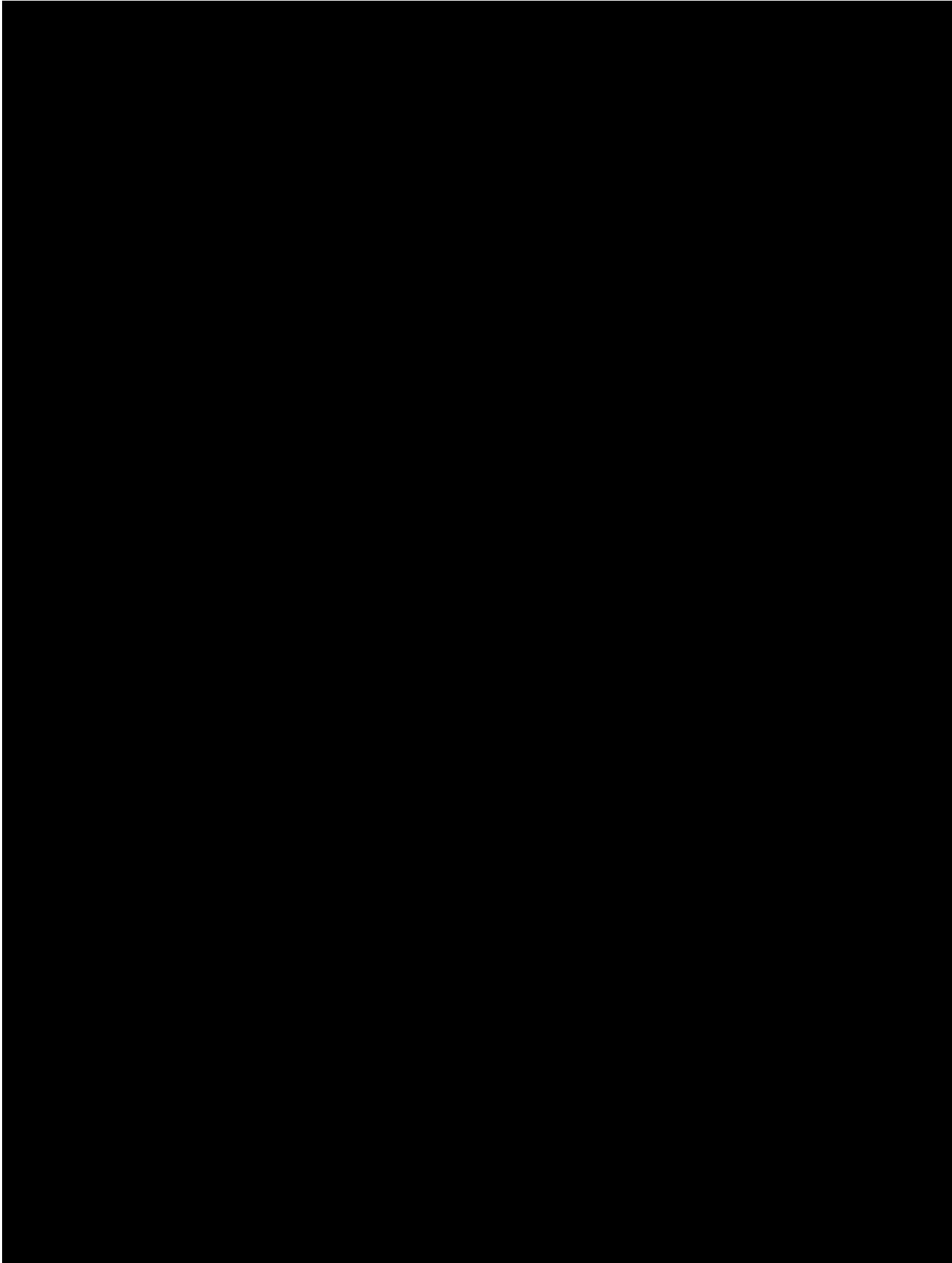
#### **Health Related Quality of Life (HRQoL)**

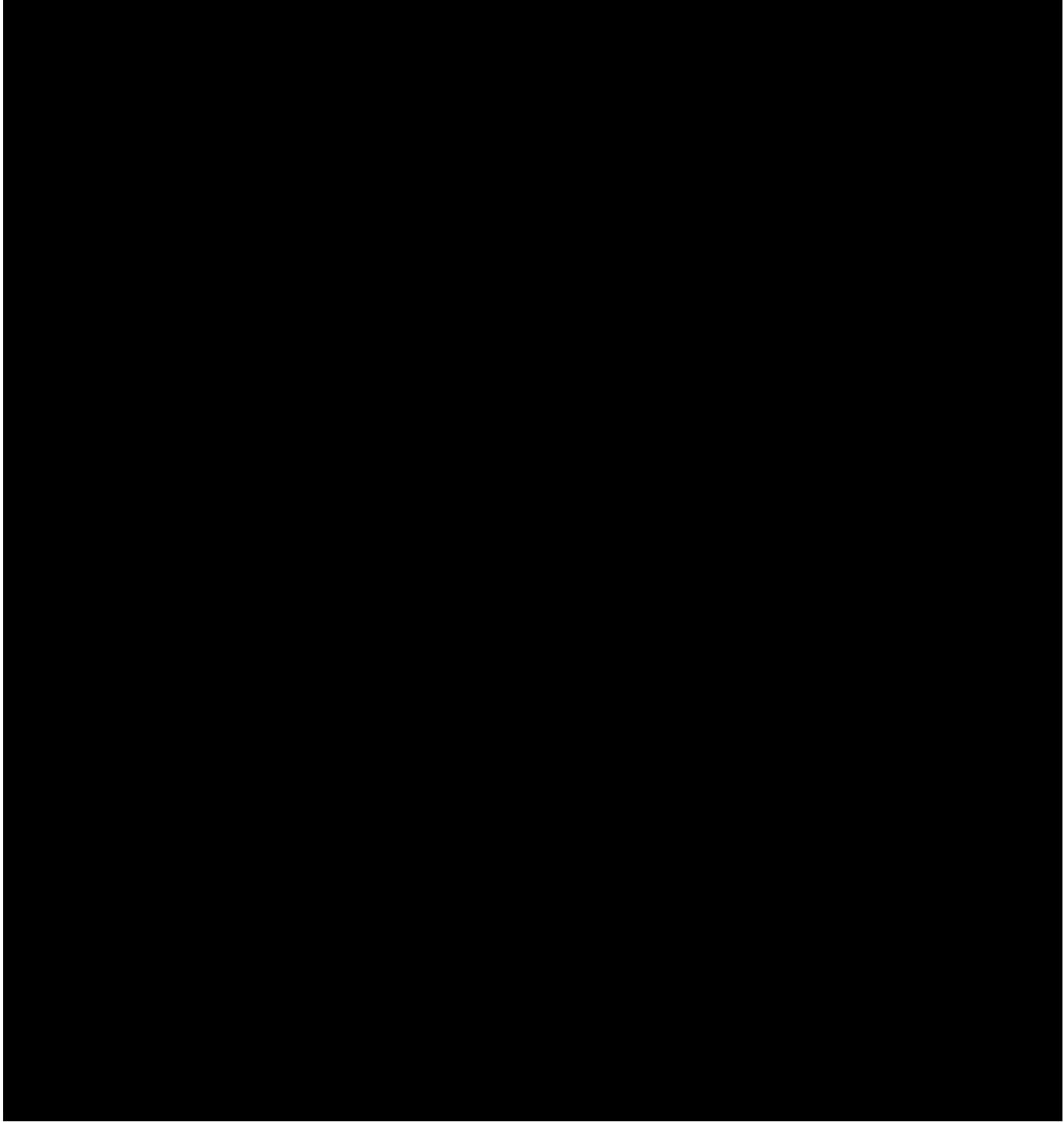
The ENDEAVOR study reports QoL using the EORTC QLQ-C30 for the ITT population as requested by the DMC and here CarDex was associated with a statistically significant higher score (indicating improvement) in the domain EORTC QLQ-C30 General Health Score (GHS) compared to BorDex (Least square mean treatment difference at 3,51 point (95% CI: 1,97-5,06) (13).

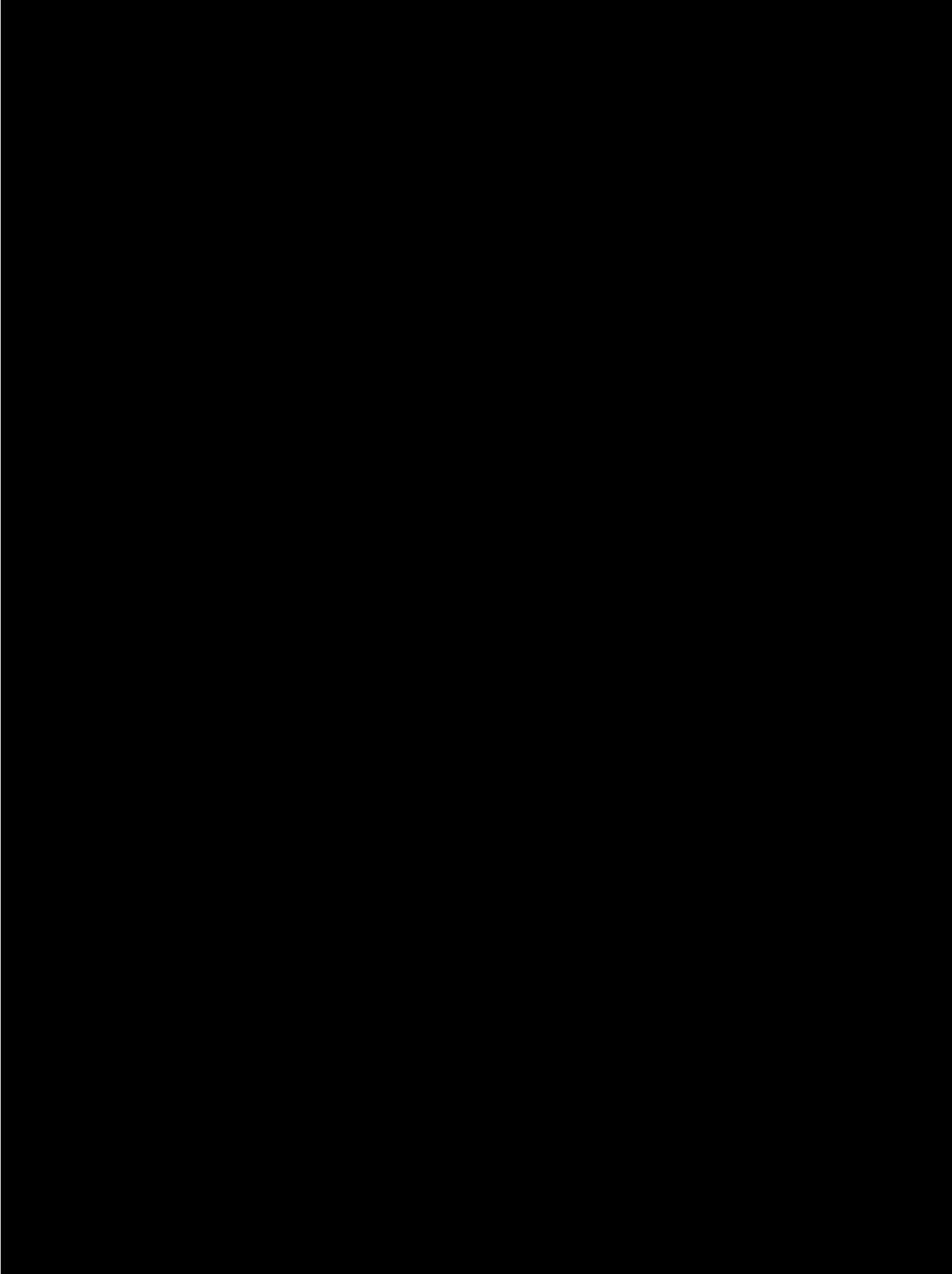
The included trials/treatments, also presented in











### Comparison of treatment discontinuations due to AEs

Treatment discontinuations was not an outcome included in the NMA, and the comparison of this between IsaCarDex and DaraBorDex will therefore be narrative, the same conditions apply to the following comparisons of AEs grade 3-4 and HRQoL.

The percentage of patients discontinuing treatment as a result of AEs was lower in the IsaCarDex arm (8%) compared to the DaraBorDex arm (10%), when compared at similar length of follow-up for IsaCarDex (20.7 months) and DaraBorDex (19.4 months).

### Comparison of safety profiles

The comparison between the safety profiles of IsaCarDex and DaraBorDex is embedded with uncertainty as the patient populations in for the two treatment arms differed.

The proportion of patients experiencing grade 3 or worse AEs were similar in two treatment arms, as it occurred in 77% of patients in the IsaCarDex arm and in 76.1% of patients in the DaraBorDex arm. The breakdown of the different AEs illustrated in Table 28, also aligns with this, as the proportion of patients experiencing certain events are similar, except for hypertension, pneumonia, insomnia, anemia, and neutropenia, which has a higher occurrence in the IsaCarDex arm. In the DaraBorDex arm, besides the higher occurrence of thrombocytopenia and fatigue, the most notable difference is the substantially higher occurrence of peripheral neuropathy, which is barely existing in the arms not including bortezomib. Aside from the occurrence of peripheral neuropathy, the overall safety profile of IsaCarDex appears tolerable and consistent with that of DaraBorDex.

**Table 28 AEs grade 3 or worse in IKEMA, ENDEAVOR and CASTOR**

AEs grade ≥3 (%)	IKEMA (1)		ENDEAVOR (15)		CASTOR (10)	
	IsaCarDex	CarDex	CarDex	BorDex	BorDex	DaraBorDex
Hypertension	20	20	14	3	0.8	6.6
Diarrhoea	3	2	4	1	1.3	3.7
Upper respiratory tract infection	3	2	2	1	0.4	2.5
Fatigue	3	1	7	8	3.4	4.9
Dyspnoea	5	1	6	2	0.8	3.7
Insomnia	5	2	3	3	1.3	0.8
Pneumonia	21	14	9	9	10.1	9.9
Bronchitis	2	1	3	1	NR	NR
Back pain	2	1	3	3	1.3	2.1
Anaemia	22	20	17	11	16	15.2
Neutropenia	19	7	NR	NR	4.6	13.6

AEs grade $\geq 3$ (%)	IKEMA (1)		ENDEAVOR (15)		CASTOR (10)	
Thrombocytopenia	30	24	9	9	32.9	45.7
Febrile neutropenia	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Lymphopenia	NR	NR	5	3	2.5	9.9
Cough	0	0	0	1	0	0
Constipation	0.6	0	1	2	0.8	0
Muscle spasms	0	0	1	1	NR	NR
Nausea	0	0	2	1	NR	NR
Pyrexia	1.1	0	3	1	1.3	1.2
Edema Peripheral	0.6	0	1	1	0	0.4
Vomiting	1.1	0.8	2	2	NR	NR
Asthenia	1.7	3.3	5	4	2.1	0.8
Peripheral neuropathy	0	0.8	1	7	6.8	4.5

### Comparison of HRQoL

HRQoL was measured using the EORTC QLQ-C30 tool in all three studies, but only the IKEMA and ENDEAVOR studies reported the outcome using the requested unit (points), as the CASTOR study only reported the outcome, months to improvement. This makes a comparison very difficult as HRQoL is measured differently in the relevant treatment arms (points vs. months).

The naïve comparison of the impact on HRQoL, demonstrates that a stable QoL is maintained throughout the treatment for both interventions. This also reflects the tolerable safety profiles seen in both treatment arms.

### 7.2.4 Conclusion for clinical question 2

Clinical question 2 aimed to address the efficacy of IsaCarDex compared to DaraBorDex in patients who were lenalidomide refractory, however the proportion of lenalidomide refractory patients were not as large in the CASTOR and ENDEAVOUR studies, compared to the IKEMA study. In all studies subgroup analyses were done for this population, which showed that patients refractory to lenalidomide to some extent showed similar results, as the hazard ratio for IKEMA, CASTOR and ENDEAVOUR were 0.6 (95% CI: 0.34 – 1.06), 0.44 (95% CI: 0.28-0.68) and 0.80 (95% CI: 0.57-1.11) . Thus, the results shown in the overall population, also represent the lenalidomide refractory patients and it can therefore be assumed that the results presented in the NMA are transferable to this subgroup.

IsaCarDex presented a lower percentage of treatment discontinuations due to AEs (8% vs 10%) and similar occurrence of grade 3 or worse AEs, within an equivalent follow-up period (20.7 months vs 19.4 months). There appeared to be no large differences in safety profile, although the occurrence of peripheral neuropathy was substantially higher in the DaraBorDex arm, as no events occurred in the IsaCarDex arm.

### **7.3 Clinical question 3 - What is the clinical value of IsaCarDex compared to CarDex in patients with multiple myeloma who previously has received at least one prior treatment and is lenalidomide refractory and bortezomib intolerant?**

#### **7.3.1 Presentation of relevant studies**

The IKEMA study is a head-to-head study comparing IsaCarDex to CarDex in patients with RRMM providing direct comparison for all relevant outcomes defined by the DMC.

The IKEMA study has been described previously in section 7.1.1 and throughout this application as it is the main study investigating the efficacy of IsaCarDex. Therefore, no further description will be provided here, for a detailed overview of the study characteristics see section 11.2 and for the general description of the study see section 6.2.1.

#### **7.3.2 Results per study**

The results presented in the previous section 7.1.2.1, demonstrates that the addition of isatuximab to carfilzomib and dexamethasone significantly improves PFS in patients with RRMM. The hazard ratio of 0.53 (99% CI: 0.32 – 0.89) shows that IsaCarDex almost reduces the risk of progression by half, bearing in mind that the control group demonstrated results (19.5 months) consistent with other studies such as the ENDEAVOR study (18.7 months), meaning that the results are not inflated by a poorly performing control group.

The OS data was not mature enough to conclude anything, all that can be noted here is that at the data cut-off, fewer deaths had occurred in the isatuximab arm. This should still be interpreted with caution, given the previously presented arguments on subsequent treatments and their effect on OS.

The safety profile of IsaCarDex is consistent with known safety profiles of the individual agents and overall, the addition of isatuximab to carfilzomib and dexamethasone, did not increase the incidence of serious TEAEs, fatal TEAEs or TEAEs leading to treatment discontinuation. In general, a higher proportion of patients in the isatuximab arm experienced grade 3 or worse AEs as seen in Table 29. However, this could be contributed to the extended treatment duration in the isatuximab arm, where the difference in median duration was almost 19 weeks.

**Table 29 AEs grade 3 and above in IKEMA**

AEs grade $\geq 3$ (%)	IKEMA	
	IsaCarDex	CarDex
Infusion-related reaction	1	0
Hypertension	20	20
Diarrhoea	3	2
Upper respiratory tract infection	3	2
Fatigue	3	1
Dyspnoea	5	1
Insomnia	5	2
Pneumonia	21	14
Bronchitis	2	1
Back pain	2	1
Respiratory infection	32	24
Thromboembolic events	4	6
Cardiac failure	4	4
Ischaemic heart disease	1	2
Anaemia	22	20
Second primary malignancy	2	3
Neutropenia	19	7
Thrombocytopenia	30	24

Source: (1)

### 7.3.3 Comparative analyses

No comparative analysis is considered relevant as such is already represented in section 7.3.2. Here the results of the head-to-head study, reporting the relevant outcomes as stated by the DMC, are presented.



### 7.3.4 Conclusion for clinical question 3

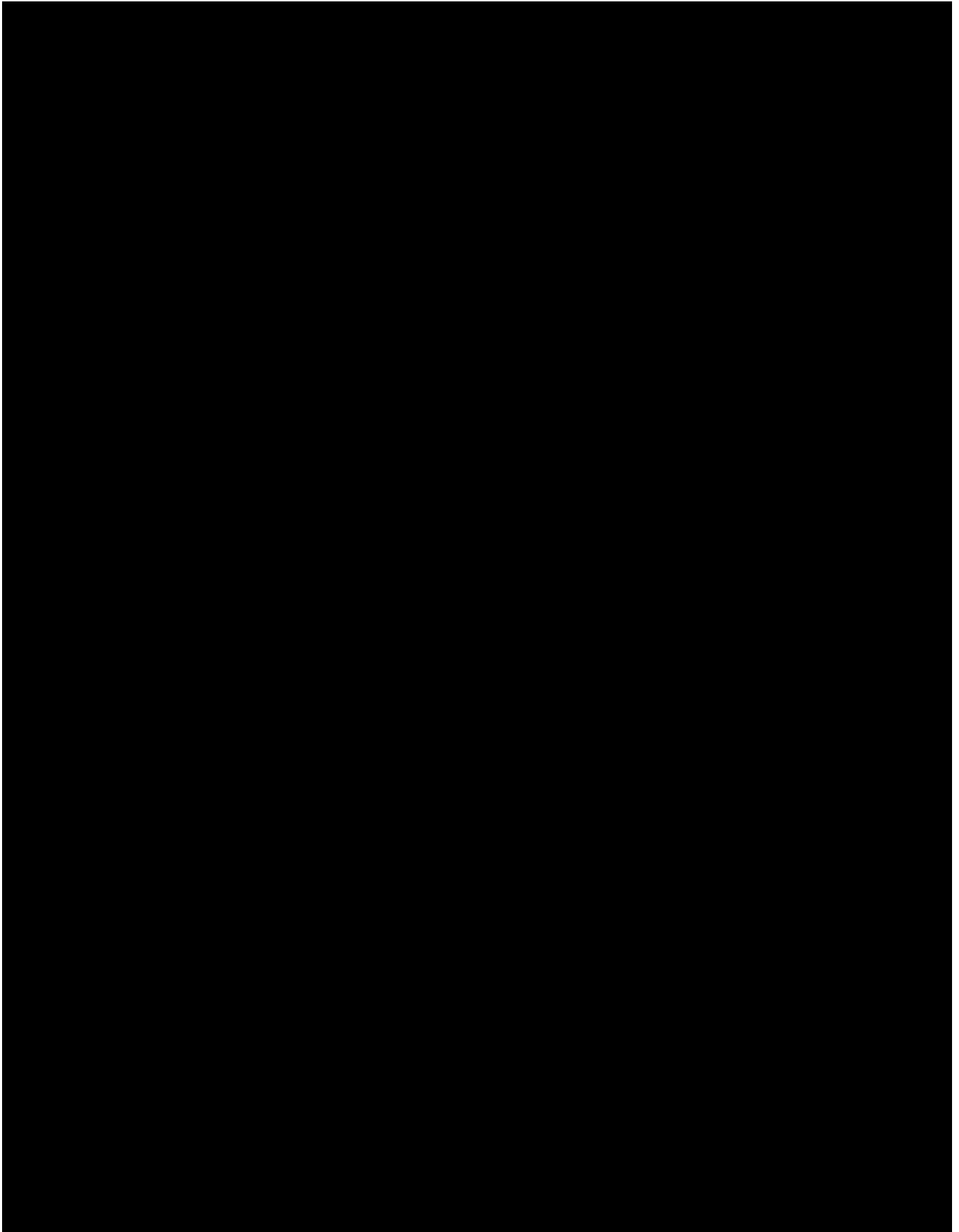
The results presented in section 7.3.2, demonstrates that the addition of isatuximab onto carfilzomib and dexamethasone improves efficacy. The comparison of IsaCarDex and CarDex in patients with 1 to 3 prior lines of treatment, showed that IsaCarDex almost reduces the risk of progression by half, with a HR of 0.53 (99% CI: 0.32 – 0.89) in the ITT population. The DMC requested a presentation of the clinical value from IsaCarDex over CarDex in patients who were both lenalidomide refractory and bortezomib intolerant, which may be eluded from the IKEMA study results.

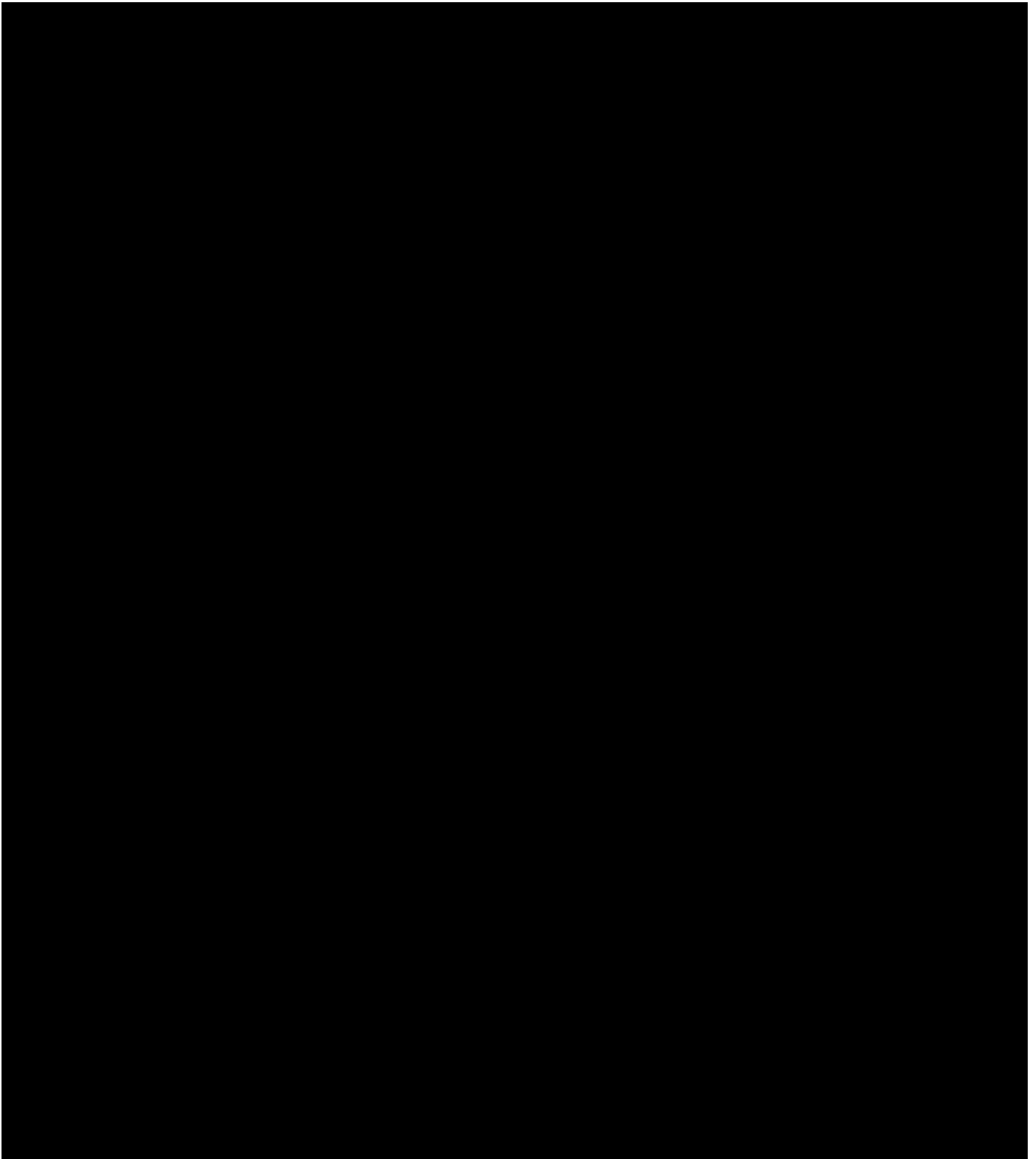
No subgroup analysis has been conducted for patients refractory to lenalidomide and bortezomib, however a subgroup analysis showed that patients refractory to lenalidomide showed similar results with a hazard ratio of 0.6 (CI 95%: 0.34 – 1.06, p=0.56). Furthermore, subgroup analysis was done for patients refractory to bortezomib and patients that had received previous treatment with both a PI and IMiD, which also showed no statistical difference from the total population (HR: 0.62 [CI 95%: 0.332-1.156] and HR: 0.78 [CI 95%: 0.260-2.319], respectively). The majority of the patients previously treated with a PI, received bortezomib (87.7%) and almost half of the patients that previously had received IMiD, were treated with lenalidomide (43.4%). Moreover, 15% of the total population were refractory to both lenalidomide and bortezomib (2). Altogether, this suggests that the benefits seen from the combination therapy IsaCarDex, would be transferable to the population in question.

The safety profile of IsaCarDex is very similar to CarDex as only marginal differences were observed and here the longer treatment duration in the IsaCarDex arm can be considered a contributor.

## 8. Other considerations

This section covers four additional questions asked by the DMC, referred to as other considerations. The questions concern a comparison of IsaCarDex to DaraCarDex, isatuximab following daratumumab, isatuximab as a treatment option for RRMM patients with pulmonary diseases and the consequences of implementing IsaCarDex in the Danish health care sector. These questions may help the specialist committee gain a broader perspective of the implications of implementing IsaCarDex and was answered as fulfilling as possible given the available evidence.





## 8.2 Isatuximab following treatment with daratumumab

The second consideration, that the specialist committee expressed, was whether isatuximab can be administered as a subsequent treatment for patients whom have received daratumumab in the first line of treatment.

Providing isaCarDex as a subsequent treatment for patients receiving daratumumab in the first line of treatment has not been published and the impact of such a treatment sequence is therefore to a large degree unknown. However, evidence suggests that in spite of the fact that both of the interventions (isatuximab and daratumumab) are monoclonal antibodies targeting CD38, refractoriness towards daratumumab does not eliminate isatuximab as a successful subsequent treatment.

A recent phase two study investigated the efficacy of isatuximab, as a monotherapy, in patients (n=32) refractory to daratumumab (following mono- or combination therapy) (17). The study found that 37.5% of patients achieved disease control rate (DCR, defined as  $\geq$  minimal response or stable disease for  $\geq$  8 weeks), meaning that even though patients were considered refractory to daratumumab, almost 40% responded to isatuximab as a monotherapy. This infers that IsaCarDex could still be considered an effective second line treatment following a daratumumab combination therapy in first line.

Moreover, the results from the study may not be directly comparable to those from the IKEMA, where patients achieving DCR were in the 90th percentile. First, due to the heavily treated patient population in the phase two study, where the median of prior lines of therapy was seven, ranging from two to 14, which intuitively presents poorer

responses. Further, in the phase two study, isatuximab was introduced as a monotherapy and for the patients receiving dexamethasone in addition to isatuximab, the DCR increased substantially to 72.7%. These elements suggests that the combination therapy IsaCarDex, if introduced to the RRMM population refractory to daratumumab, would likely yield positive results.

### 8.3 Isatuximab and pulmonary obstructive disease

The specialist committee requested a description of the safety profile for patients with pulmonary diseases treated with Isatuximab, as their experience suggests that these patients should not be treated with DaraBorDex. Regarding these patients with pulmonary diseases, there is no evidence that indicates any difference in treatment effect for these patients as pulmonary disease was not an exclusion criteria, which meant that patients with pulmonary comorbidities, such as COPD, were included. Further, a naïve comparison with the DaraCarDex arm in the CANDOR study, where pulmonary disease was an exclusion criteria, showed a lower proportion of treatment discontinuations due to AEs in the IsaCarDex arm (8% vs. 22%) and a similar proportion of AEs grade 3 or above (77% in the IsaCarDex arm vs. 82% in the DaraCarDex arm) (18), suggesting that the safety profile of IsaCarDex extends to patients with pulmonary disease.

### 8.4 Consequences of the implementation of IsaCarDex into the treatment guidelines

At last, the specialist committee wished to know, how the implementation of IsaCarDex would impact the treatment guidelines. It is unknown how the introduction of IsaCarDex will affect the current treatment guidelines, as the treatment of RRMM is very individualized and makes such an assessment difficult. However, in the current treatment guidelines RRMM patients are primarily treated with DaraLenDex if they are not lenalidomide refractory and with DaraBorDex if they are lenalidomide refractory, thus the introduction of IsaCarDex as a second line treatment provides yet another effective treatment binding to CD38, likely stretching the period of time passing before non CD-38 treatments needs to be considered. Furthermore, in the patients not refractory to lenalidomide, the introduction of IsaCarDex may postpone the use of lenalidomide and with it refractoriness or provide a lenalidomide treatment pause and increase the total time with lenalidomide as a treatment option. At last, given the apparent tolerable safety profile of IsaCarDex in patients with pulmonary disease, RRMM patients previously excluded from treatment with one of the daratumumab combination therapies due to such disease, may upon implementation of IsaCarDex in the guidelines after all be offered an anti-CD38 treatment. Overall, it may also increase the width of treatments available for patients experiencing their second relapse.

## 9. Conclusion

The current standard treatment in RRMM is not curative, and therefore, the treatment objective is mainly to increase OS and PFS. Often the treatment consists of a combination of pharmaceuticals, which target the cancer cells with different mode of actions. The choice of treatment in RRMM patients will often be based on interaction between the physician and the patient based on previous treatment, number of previous treatments, side effects in relation to previous treatment, performance status, comorbidities, and preferences.

This application investigates the clinical value of IsaCarDex compared to relevant current treatments used in Denmark for RRMM. The three clinical questions posed by the DMC, are concerned with the effect of IsaCarDex compared to three different comparators in MM patients with at least one previous treatment. The evidence for this application is based on four different studies, which implied heterogeneity across the studies.

### 9.1 Overall survival

When evaluating the relative efficacy of a new pharmaceutical in patients with RRMM, OS is limited as an efficacy outcome, as patients have much longer average expected survival than the follow-up of a clinical study, and there are numerous lines of therapy available to the patients. Therefore, data are rarely mature and as patients experience disease progression, they are offered another line of therapy. This will introduce heterogeneity in the treatment arms of the clinical study, in terms of the number of subsequent treatments and the efficacy of these, and it is important to consider this, because it causes a high degree of uncertainty and introduce bias in the OS results. In essence, the overall survival becomes a function of aggregated efficacy of all received treatments throughout the patient's illness, and as demonstrated in section 6.2.1 the number of treatments received by patients are different between the intervention and comparator arms, and between studies. Contrary to this, PFS provides a direct and unbiased assessment of relative efficacy between the intervention and comparator of interest. Sanofi therefore encourages the DMC to consider the PFS results when interpreting the efficacy of IsaCarDex compared to the comparators.

The OS result is in favor of IsaCarDex compared to DaraLenDex in patients with MM who previously has received  $\geq 1$  prior treatment, although the results are associated with high uncertainty as argued. In clinical question 2, the OS result does not reflect the relative efficacy for the individual interventions given the arguments presented previously, while the OS data were not mature for clinical question 3.

### 9.2 Progression-free survival

IsaCarDex was associated with increased PFS compared to all three comparators, however, only significantly compared with two comparators. For clinical question 1, the clinical value of IsaCarDex compared to DaraLenDex in patients with RRMM the results from the MAIC, demonstrates that IsaCarDex is more efficient in postponing disease progression as the pre- and post-matched PFS HRs of IsaCarDex vs. DaraLenDex were [REDACTED] respectively. For clinical question 2, IsaCarDex presents a PFS HR of [REDACTED] when compared to DaraBorDex, which is a reduction in risk of progression of [REDACTED], while for clinical question 3, a hazard ratio of 0.53 (99% CI: 0.32 – 0.89) shows that IsaCarDex almost reduces the risk of progression by half compared with CarDex.

### 9.3 Safety

The narrative comparison of IsaCarDex and DaraLenDex, indicated that the proportion of patients discontinuing treatment due to AEs was lower in the IsaCarDex arm compared to the DaraLenDex arm (8% vs. 12%), when the follow-up time was similar (20.7 vs. 25.4 months). IsaCarDex also presented a lower proportion of treatment discontinuations caused by AEs (8% vs 10%), when comparing with DaraBorDex at similar follow-up time (20.7 vs. 19.4 months). Also, in the direct comparison with CarDex, IsaCarDex did not increase the proportion of patients discontinuing treatment due to AEs.

Overall, the safety profile of IsaCarDex appears well tolerated and similar to that of DaraLenDex and DaraBorDex. Based on data from similar follow-up times, IsaCarDex had lower occurrence of grade 3 or worse AEs than both DaraLenDex and DaraBorDex, with no events of peripheral neuropathy, which is seen to occur more frequently in therapies that include bortezomib.

Moreover, IsaCarDex did not increase the incidence of serious TEAEs, fatal TEAEs or TEAEs leading to treatment discontinuation compared with CarDex, but a higher proportion of patients in the IsaCarDex arm experienced grade 3 or worse AEs compared to the CarDex arm, which might be due to the extended treatment duration in the IsaCarDex arm.

### 9.4 Quality of life

The analysis of HRQoL was impacted by limitations that complicates the comparison. Both IKEMA, ENDEAVOR, POLLUX, and CASTOR used the EORTC QLQ-C30 questionnaire to measure HRQoL and reported the outcome from the GHS domain, but only the IKEMA and ENDEAVOR studies reported the outcome using the requested unit (points), while the POLLUX and CASTOR studies reported the outcome in months to improvement. This complicates the overall comparison, but the naïve comparison of the impact on HRQoL, demonstrates that patients experienced stable HRQoL throughout the studies.



## 10. References

1. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2021.
2. Sanofi. Data on file: Clinical study report, Randomized, open label, multicenter study assessing the clinical benefit of isatuximab combined with carfilzomib (Kyprolis®) and dexamethasone versus carfilzomib with dexamethasone in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma previously treated with 1 to 3 prior lines. 2020.
3. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia*. 2020;34(7):1875 - 84.
4. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England journal of medicine*. 2016;375(14):1319 - 31.
5. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, White D, Benboubker L, Cook G, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica*. 2018;103(12):2088 - 96.
6. Sanofi. Data on File - IKEMA ITC technical study report. 2021.
7. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, Nooka AK, Estell JA, Barreto W, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(8):509-18.
8. Lentzsch S, Quach H, Chanan-Khan A, Horvath N. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients: An Update of Overall Survival in Castor. *Blood*. 2017;130.
9. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England journal of medicine*. 2016;375(8):754 - 66.
10. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica*. 2018;103(12):2079 - 87.
11. Dimopoulos AM, Moreau P, Antonio P. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet*. 2016;17.
12. Orłowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Ludwig H, Oriol A, Chng WJ, et al. Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2019;19(8):522-30.e1.
13. Ludwig H, Moreau P, Dimopoulos MA, Mateos MV, Kaiser M, Hajek R, et al. Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood cancer journal*. 2019;9(3):23.

14. Dias Sea. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. 2011.
15. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng W-J, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(10):1327-37.
16. Siegel D, Weisel K, Zahlten-Kumeli A, Ding B, Leleu X. Health-related quality of life outcomes from the CANDOR study in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2021.
17. Mikhael J, Hulin C, Vincent L, Pour L, Spicka I, Vij R, et al. A phase 2 study of isatuximab monotherapy in patients with multiple myeloma who are refractory to daratumumab. *blood Cancer J*. 2021.
18. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet (London, england)*. 2020;396(10245):186 - 97.

## 11. Appendices

### 11.1 Literature search

**Table 36 Inclusion and exclusion criteria in the literature search**

Inclusion and exclusion criteria	
<b>Inclusion criteria</b>	Population: as defined by the DMC protocol, and highlighted in each clinical question Intervention(s): as defined by the DMC protocol Comparator(s): as defined by the DMC protocol Outcomes: as defined by the DMC protocol Settings (if applicable): NA Study design: NA Language restrictions: NA Other search limits or restrictions applied: NA
<b>Exclusion criteria</b>	Population: Any other population than those defined in the protocol Intervention(s): Any other intervention than those defined in the protocol Comparator(s): Any other comparators than those defined in the protocol Outcomes: Any other outcomes than those defined in the protocol Settings (if applicable): NA Study design: NA Language restrictions: NA Other search limits or restrictions applied: NA

**Table 37 PubMed search results**

Search number	Query	Results
20	#18 AND #19	74
19	english[la] AND hasabstract	20,430,329
18	#16 NOT #17	79
17	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt] OR case report[ti]	6,908,958
16	#5 AND #15	135
15	#9 OR #12 OR #14	204
14	#8 AND #10 AND #13	154
13	Bortezomib[mh] OR bortezomib[tiab] OR Velcade*[tiab]	9,703
12	#8 AND #10 AND #11	154
11	Lenalidomide[mh] OR lenalidomide[tiab] OR Revimid*[tiab] OR Revlimid*[tiab]	5,108
10	daratumumab[nm] OR daratumumab[tiab] OR Darzalex*[tiab]	944
9	#6 AND #7 AND #8	7
8	Dexamethasone[mh] OR dexamethasone[tiab]	74,603
7	carfilzomib[nm] OR carfilzomib[tiab] OR Kyprolis*[tiab]	1,176
6	isatuximab[nm] OR isatuximab[tiab] OR Sarclisa*[tiab]	113
5	#3 AND #4	8,662
4	relaps*[tiab] OR refractory[tiab] OR recurren*[tw] OR second-line[tiab] OR 2L[tiab] OR pretreated[tiab] OR previously treated[tiab] OR prior treatment[tiab]	1,064,445
3	(#1 OR #2)	63,526
2	(myeloma[tiab] OR myelomatosis[tiab] OR kahler disease[tiab])	55,993
1	Multiple Myeloma[mh]	42,900

**Table 38 CENTRAL search results**

ID	Search Hits	
#1	[mh "Multiple Myeloma"]	1651
#2	(myeloma OR myelomatosis OR kahler* next disease):ti,ab,kw	5629
#3	#1 OR #2	5629
#4	(relaps* or recurren*):ti,ab,kw or (refractory or second-line or 2L or pretreated or pre-treated or ((previous* or prior) next (treat* or therap*)))	129036
#5	#3 AND #4	2088
#6	(isatuximab or Sarclisa*):ti,ab,kw	77
#7	(carfilzomib or Kyprolis*):ti,ab,kw	391
#8	[mh Dexamethasone]	4743
#9	dexamethason*:ti,ab,kw	12487
#10	#6 and #7 and (#8 or #9)	21
#11	(daratumumab or Darzalex*):ti,ab,kw	355
#12	[mh Lenalidomide]	416
#13	(lenalidomide or Revimid* or Revlimid*):ti,ab,kw	2078
#14	(#8 or #9) and #11 and (#12 or #13)	159
#15	[mh Bortezomib]	466
#16	(bortezomib OR Velcade*):ti,ab,kw	2074
#17	(#8 or #9) and #11 and (#15 or #16)	179
#18	#10 or #14 or #17	246
#19	#5 and #18	174
#20	("conference abstract" OR review):pt,ti	199524
#21	NCT*:au 209014	
#22	("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so	367782
#23	(meeting or conference or proceedings):so	44650
#24	#20 or #21 or #22 or #23	596828
#25	#19 not #24	29

## 11.2 Main characteristics of included studies

**Table 39 Main characteristics CASTOR**

Main study characteristics CASTOR	
<b>Trial name</b>	Addition of Daratumumab to Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (CASTOR)
<b>NCT number</b>	NCT02136134
<b>Objective</b>	The purpose of this study is to assess the effects of administration of daratumumab when combined with VELCADE (bortezomib) and dexamethasone compared with bortezomib and dexamethasone alone, for participants with relapsed or refractory multiple myeloma.
<b>Publications – title, author, journal, year</b>	<p>Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk. Weisel et al., Journal of Hematology &amp; Oncology, 2020.</p> <p>Daratumumab-based regimens are highly effective and well tolerated in relapsed or refractory multiple myeloma regardless of patient age: subgroup analysis of the phase 3 CASTOR and POLLUX studies. Mateos et al., Haematologica, 2020.</p> <p>Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. Mateos et al., Clinical Lymphoma, Myeloma &amp; Leukemia, 2019.</p>

**Main study characteristics CASTOR**

Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. Spencer et al., Haematologica, 2018.

Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. Palumbo et al., The New England Journal of Medicine, 2016.

**Study type and design**

An open-label, phase 3, randomized, multi-center, active-controlled, interventional study. Patients were randomly assigned 1:1 stratified by International Staging System (ISS), number of prior treatment programs (1 vs. 2 vs. >3), and prior Velcade treatment (yes or no). The study consists of a screening phase, a treatment phase, and a follow-up phase. Participants will be treated until disease progression, unacceptable toxicity, or other reasons to discontinue. Active, not recruiting, with estimated completion in June 2024.

**Follow-up time**

The primary analysis had a median follow-up time of 7.4 months. Updated analyses with median follow-up time of 40.0 months.

**Population (inclusion and exclusion criteria)**
**Inclusion Criteria:**

- Must have had documented multiple myeloma.
- Must have received at least 1 prior line of therapy for multiple myeloma.
- Must have had documented evidence of progressive disease as defined based on Investigator's determination of response of International Myeloma Working Group (IMWG) criteria on or after their last regimen.
- Must have an Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status score of 0, 1, or 2.
- Must have achieved a response (partial response [PR] or better based on investigator's determination of response by the IMWG criteria) to at least 1 prior regimen in the past.

**Exclusion Criteria:**

- Has received daratumumab or other anti-CD38 therapies previously.
- Is refractory to VELCADE or another PI, like ixazomib and carfilzomib (had progression of disease while receiving VELCADE therapy or within 60 days of ending VELCADE therapy or another PI therapy, like ixazomib and carfilzomib).
- Is intolerant to VELCADE (i.e., discontinued due to any AE while on VELCADE treatment).
- Has received anti-myeloma treatment within 2 weeks or 5 pharmacokinetic half-lives of the treatment, whichever is longer, before the date of randomization. The only exception is emergency use of a short course of corticosteroids (equivalent of dexamethasone 40 milligram per day [mg/day] for a maximum of 4 days) before treatment. A list of anti-myeloma treatments with the corresponding pharmacokinetic half-lives is provided in the Site Investigational Product Procedures Manual (IPPM).
- Has a history of malignancy (other than multiple myeloma) within 3 years before the date of randomization.

**Main study characteristics CASTOR**

- Has any concurrent medical condition or disease (e.g., active systemic infection) that is likely to interfere with study procedures.

**Intervention**

Patients were either allocated to the experimental or active comparator intervention arm:

**Experimental: Daratumumab+Velcade+dexamethasone:**

Drug: Daratumumab

Daratumumab will be administered as an IV infusion or 16 mg/kg weekly for the first 3 cycles, on Day 1 of Cycles 4-9, and then every 4 weeks thereafter. As per protocol amendment-6 participants receiving treatment with daratumumab IV will have the option to switch to daratumumab SC 1800 mg on Day 1 of any cycle, at the discretion of the investigator.

Drug: VELCADE (Bortezomib)

VELCADE will be administered at a dose of 1.3 mg/m<sup>2</sup> subcutaneously (SC) on Days 1, 4, 8 and 11 of each 21-day cycle. Eight VELCADE treatment cycles are to be administered.

Drug: Dexamethasone

Dexamethasone will be administered orally at 20 mg on Days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 and 12 of the first 8 VELCADE treatment cycles.

**Active Comparator: VELCADE+dexamethasone**

Drug: VELCADE (Bortezomib)

VELCADE will be administered at a dose of 1.3 mg/m<sup>2</sup> subcutaneously (SC) on Days 1, 4, 8 and 11 of each 21-day cycle. Eight VELCADE treatment cycles are to be administered.

Drug: Dexamethasone

Dexamethasone will be administered orally at 20 mg on Days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 and 12 of the first 8 VELCADE treatment cycles.

**Baseline characteristics**

498 participants

- Mean age (SD): 63.3 (9.74)
- Gender: 43% Female
- ISS Stage of disease: 39% stage I, 39% stage II, 22% stage III
- No. of prior lines of therapy: 47% with 1, 29% with 2, 14% with 3, and 10% with >3.
- Country:
  - Austria: 8.6%
  - Brazil: 4.4%
  - Czech Republic: 7%
  - Germany: 8.4%
  - Hungary: 6%
  - Italy: 9.8%
  - Republic of Korea: 3.6%
  - Mexico: 0.6%
  - Netherlands: 5%
  - Poland: 8.5%
  - Russian Federation: 8.5%
  - Spain: 5.8%
  - Sweden: 3.8%

## Main study characteristics CASTOR

- Turkey: 5.6%
- Ukraine: 10%
- United States: 7.4%

### Primary and secondary endpoints

#### Primary endpoint:

- Progression-free Survival (PFS)

#### Secondary endpoints:

- Time to Disease progression (TTP)
- Percentage of Participants with a very good partial response or better
- Overall response rate (ORR)
- Percentage of participants with negative minimal residual disease
- Overall survival (OS)

### Method of analysis

For PFS, TTP, and OS efficacy analyses were intention-to-treat analyses. We used the Kaplan–Meier method to estimate rates of PFS and overall survival, and a stratified log-rank test for treatment comparisons.

The other outcomes were analyzed with response evaluable analysis. The response evaluable analysis set is defined as participants who have a confirmed diagnosis of multiple myeloma and measurable disease at baseline or screening visit, received at least 1 administration of study treatment, and had at least 1 post baseline disease assessment.

### Subgroup analyses

In Mateos et al., 2020, a subgroup analysis based on age was conducted. The analysis included to subgroups. Patients aged 65 to 74, and patients aged 75 or older. For this subgroup analysis, the median follow-up time was 19.4 months.

In Weisel et al., 2020, a subgroup analysis based on cytogenetic risk was conducted. The subgroup analysis evaluated the experimental treatment and comparator based on cytogenetic risk, determined using fluorescence in situ hybridization and/or karyotype testing performed locally. High-risk patients had t(4;14), t(14;16), and/or del17p abnormalities. Minimal residual disease (MRD; 10<sup>-5</sup> sensitivity threshold) was assessed via the clonoSEQ® assay V2.0. Of the 498 patients randomized, 40 (16%) in the DaraBorDex group and 35 (14%) in the BorDex group were categorized as high risk.

In Mateos et al., 2019, subgroups of age, ISS disease stage, IgG/non-IgG, Eastern Cooperative Oncology Group performance score, baseline renal function, number of prior lines of therapy, prior treatment type, refractory status, and cytogenetic profile was included. These subgroups were prespecified and were analyzed on efficacy and safety. The median follow-up time was 40.0 months.

Spencer et al., 2018, included an exploratory, post hoc, secondary analysis examining subpopulations according to prior lines of therapy (1, 2-3, >3, or 1-3), prior treatment exposure (bortezomib, thalidomide, or lenalidomide), refractoriness to lenalidomide at the last prior line of therapy, time since last therapy (≤12, >12, ≤6, or >6 months), and cytogenetic risk assessed centrally by next-generation sequencing. 19 exploratory, post hoc, secondary analysis examined subpopulations according to prior lines of therapy (1, 2-3, >3, or 1-3), prior treatment exposure (bortezomib, thalidomide, or lenalidomide), refractoriness to lenalidomide at the

**Main study characteristics CASTOR**

last prior line of therapy, time since last therapy ( $\leq 12$ ,  $>12$ ,  $\leq 6$ , or  $>6$  months), and cytogenetic risk assessed centrally by next-generation sequencing. At a median duration of follow up of 19.4 months (range: 0-27.7).

In Palumbo et al., 2016, included prespecified subgroup analysis. The subgroups included age, sex, ISS disease stage, number of previous lines of therapy, previous autologous stem-cell transplantation, previous treatment, refractory to previous therapy, type of multiple myeloma, baseline creatinine and clearance at the median follow-up time of 7.4 months.

**Table 40 Main study characteristics for POLLUX**
**Main study characteristics POLLUX**

<b>Trial name</b>	A Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (POLLUX)
<b>NCT number</b>	NCT02076009
<b>Objective</b>	To compare the effectiveness of daratumumab when combined with lenalidomide and dexamethasone compared to that of lenalidomide and dexamethasone, in terms of PFS in participants with relapsed or refractory multiple myeloma.
<b>Publications – title, author, journal, year</b>	<p>Health-related quality of life in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: treatment with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in the phase 3 POLLUX trial. Plesner et al., British Journal of Haematology, 2021.</p> <p>Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/ refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study, Bahlis et al., Leukemia, 2020.</p> <p>Daratumumab-based regimens are highly effective and well tolerated in relapsed or refractory multiple myeloma regardless of patient age: subgroup analysis of the phase 3 CASTOR and POLLUX studies. Mateos et al., Haematologica, 2020.</p> <p>Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. Dimopoulos et al., Haematologica, 2018</p> <p>Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. Dimopoulos et al., The New England Journal of Medicine, 2016.</p>
<b>Study type and design</b>	<p>A Randomized, phase 3, open-label, active controlled, parallel-group, multi-center, interventional study.</p> <p>Participants will be randomized in a 1:1 ratio to receive either the experimental intervention or comparator. The study will include a Screening Phase, a Treatment Phase (involving treatment cycles of approximately 28 days in length), and a Follow-up Phase. The Treatment Phase will extend from the administration of the first dose of study medication until disease progression or unacceptable toxicity. Participants will also discontinue study treatment if: they become pregnant; have their dose held for more than 28 days (or if 3 consecutive planned doses of daratumumab are missed for reasons other than toxicity); or for safety reasons (for example, AE). The Follow-</p>



**Main study characteristics POLLUX**

up Phase will begin at the end of treatment and will continue until death, loss to follow-up, consent withdrawal for study participation, or study end, whichever occurs first.

**Follow-up time**

For the primary analysis, the median follow-up time was 13.5 months. Updated analyses had median follow-up time up to 25.4 (0-32.7) months.

**Population (inclusion and exclusion criteria)**
**Inclusion Criteria:**

- Must have documented multiple myeloma and measurable disease.
- Must have received at least 1 prior line of therapy for multiple myeloma and achieved a response (partial response or better) to at least one prior regimen.
- Must have documented evidence of progressive disease as defined by the International Myeloma Working Group criteria on or after their last regimen.
- Must have an Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status score of 0, 1, or 2.
- If a participant has received subsequent anticancer therapy (salvage therapy), the participant must have a "wash-out period" defined as 2 weeks or 5 pharmacokinetic half-lives of the treatment, whichever is longer, before the planned start date of daratumumab monotherapy. The only exception is the emergency use of a short course of corticosteroids (equivalent of dexamethasone 40 milligram per day for a maximum of 4 days) before Daratumumab monotherapy.

**Exclusion Criteria:**

- Has received any of the following therapies: daratumumab or other anti-CD38 therapies.
- Has received anti-myeloma treatment within 2 weeks or 5 pharmacokinetic half-lives of the treatment.
- Disease shows evidence of refractoriness or intolerance to lenalidomide or if previously treated with a lenalidomide-containing regimen the participant is excluded if he or she discontinued due to any AE related to prior lenalidomide treatment.
- Has received autologous stem cell transplantation within 12 weeks before the date of randomization, or previously received an allogenic stem cell transplant (regardless of timing) or planning to undergo a stem cell transplant prior to progression of disease.
- History of malignancy (other than multiple myeloma) within 5 years before the first dose of daratumumab monotherapy (exceptions are squamous and basal cell carcinomas of the skin and carcinoma in situ of the cervix, or breast, or other non-invasive lesion, that in the opinion of the investigator, with concurrence with the sponsor's medical monitor, is considered cured with minimal risk of recurrence within 5 years).

**Intervention**

Patients were either allocated to the experimental or active comparator intervention arm:

**Experimental: Daratumumab + lenalidomide + dexamethasone:**

Drug: Daratumumab

Daratumumab 16mg/kg will be administered as an intravenous (IV) infusion (into the vein) as per the following schedule: once a week during treatment cycles 1 and 2; every 2 weeks during treatment cycles 3 to 6; and every 4 weeks for cycles 7 and onwards. Following amendment 8, participants receiving daratumumab IV have the

**Main study characteristics POLLUX**

option to switch to daratumumab subcutaneous (SC) 1800 mg/dose until documented progression, unacceptable toxicity, or study end on Day 1 of any cycle, at the discretion of the investigator.

Drug: Lenalidomide

Lenalidomide will be administered at a dose of 25 mg orally (by mouth) on Days 1 through 21 of each treatment cycle.

Drug: Dexamethasone

Dexamethasone (or equivalent in accordance with local standards) will be administered as a total dose of 40 mg weekly (or 20 mg weekly for participants > 75 years old or with a body mass index < 18.5).

**Active comparator: Lenalidomide + dexamethasone:**

Drug: Lenalidomide

Lenalidomide will be administered at a dose of 25 mg orally (by mouth) on Days 1 through 21 of each treatment cycle.

Drug: Dexamethasone

Dexamethasone (or equivalent in accordance with local standards) will be administered as a total dose of 40 mg weekly (or 20 mg weekly for participants > 75 years old or with a body mass index < 18.5).

---

**Baseline characteristics**

569 patients

- Mean age (SD): 64.4 (8.93)
- Gender: 40.8% female
- Stage of disease (ISS): Stage I 49%, Stage II 31%, and 20% Stage III.
- No of Prior line of therapy: 52% with 1, 29% with 2, 13% with 3, and 6% with >3.
- Country
  - Australia: 3.2%
  - Belgium: 3.9%
  - Canada: 6%
  - Denmark: 3%
  - France: 10%
  - Germany: 3.2%
  - Greece: 3.3%
  - Israel: 6.9%
  - Japan: 6.3%
  - Republic of Korea: 7%
  - Netherlands: 0.7%
  - Poland: 4.9%
  - Russian Federation: 8.4%
  - Spain: 9%
  - Sweden: 5.4%
  - Taiwan: 3.5%
  - United Kingdom: 9%
  - United States: 6.3%

---

**Primary and secondary endpoints**

**Primary endpoint:**

- Progression-free Survival (PFS)

**Secondary endpoints:**

---

**Main study characteristics POLLUX**

- Time to Disease Progression (TTP)
- Percentage of Participants Who Achieved Very Good Partial Response (VGPR) or Better
- Percentage of Participants with Negative Minimal Residual Disease (MRD)
- Overall Response Rate
- Overall Survival (OS)
- Time to Response
- Duration of Response (DOR)

**Method of analysis**

For PFS, TTP, MRD, and OS efficacy analyses were intention-to-treat analyses. The Kaplan–Meier method was used to estimate rates of PFS and overall survival, and a stratified log-rank test for treatment comparisons.

The other outcomes were analyzed with response evaluable analysis. Response-evaluable set was defined as participants who have a confirmed diagnosis of multiple myeloma and measurable disease at baseline or screening visit. In addition, participants must have received at least 1 administration of study treatment and have at least 1 post baseline disease assessment.

**Subgroup analyses**

In Mateos et al., 2020, a subgroup analysis based on age was conducted. The analysis included to subgroups. Patients aged 65 to 74, and patients aged 75 or older. For this subgroup analysis, the median follow-up time was 25.4 (0-32.7) months.

In Plesner et al., 2021, subgroups were based on age, baseline Eastern Cooperative Oncology Groups performance status, and depth of treatment response.

In Bahlis et al., 2020, an exploratory post hoc secondary analyses evaluated patient subgroups according to prior lines of therapy, prior lenalidomide treatment, refractoriness to bortezomib, and achievement of CR or better. The number of prior lines of therapy was determined by investigators according to the IMWG consensus guidelines. PFS, ORR, and MRD negativity were assessed for each subgroup.

In Dimopoulos et al., 2018, an exploratory, post hoc, secondary analysis was included, examining patient populations according to prior lines of therapy received, prior treatment exposure (bortezomib, lenalidomide, and thalidomide), refractoriness to bortezomib, time since last therapy (>12 months, ≤12 months, >6 months, and ≤6 months prior to randomization), and cytogenetic risk after a median follow-up time of 25.4 (0-32.7) months.

In Dimopoulos et al., 2016, included a prespecified subgroup analysis including subgroups based on age, ISS disease stage, number of previous lines of therapy, type of previous treatment, refractory to previous treatment, and type of multiple myeloma at a median follow-up time of 13.5 months.

**Table 41 Main study characteristics for ENDEAVOR**
**Main study characteristics ENDEAVOR**
**Trial name**

Phase 3 Study With Carfilzomib and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma Patients (ENDEAVOR)

## Main study characteristics ENDEAVOR

<b>NCT number</b>	NCT01568866
<b>Objective</b>	To compare PFS in patients with multiple myeloma who relapsed after 1 to 3 prior therapies treated with carfilzomib plus dexamethasone or bortezomib plus dexamethasone.
<b>Publications – title, author, journal, year</b>	<p>Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study, Moreau et al., Leukemia, 2017.</p> <p>Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR, Chng et al., Leukemia, 2017</p> <p>Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Dimopoulos et al., Lancet Oncology, 2017.</p> <p>Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results of the phase 3 study ENDEAVOR (NCT01568866) according to age subgroup, Ludwig et al., Leuk Lymphoma. 2017.</p> <p>Efficacy and safety of carfilzomib regimens in multiple myeloma patients relapsing after autologous stem cell transplant: ASPIRE and ENDEAVOR outcomes, Hari et al., Leukemia, 2017.</p> <p>Carfilzomib in relapsed or refractory multiple myeloma patients with early or late relapse following prior therapy: A subgroup analysis of the randomized phase 3 ASPIRE and ENDEAVOR trials, Mateos et al., Hematol Oncol. 2018.</p> <p>Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials, Chari et al., Blood Adv. 2018.</p> <p>Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma, Ludwig et al., Blood Cancer J. 2019.</p> <p>Carfilzomib vs bortezomib in patients with multiple myeloma and renal failure: a subgroup analysis of ENDEAVOR. Dimopoulos et al., Blood, 2019.</p> <p>Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups, Orlowski et al., Clinical Lymphoma, Myeloma &amp; Leukemia, 2019.</p> <p>Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Dimopoulos et al., Lancet Oncol. 2016</p>
<b>Study type and design</b>	An Interventional, Randomized, Open-label, Multi-Center, Phase 3 Study. The study is completed. Randomization was stratified by previous proteasome inhibitor therapy (yes vs no), previous lines of treatment (1 vs 2 or 3), International Staging System stage (I vs II-III), and planned route of bortezomib administration (intravenous vs subcutaneous) if randomly assigned to the bortezomib group.

**Main study characteristics ENDEAVOR**
**Follow-up time**

A median follow-up of 20.7 months (IQR 19.4–22.1).

**Population (inclusion and exclusion criteria)**
**Inclusion Criteria:**

18. Multiple myeloma with relapsing or progressing disease at study entry.
19. Patients must have evaluable multiple myeloma with, at least one of the following (assessed within 21 days prior to randomization):
  - Serum M-protein  $\geq 0.5$  g/dL, or
  - Urine M-protein  $\geq 200$  mg/24 hour, or
  - In patients without detectable serum or urine M-protein, serum free light chain (SFLC)  $> 100$  mg/L (involved light chain) and an abnormal serum kappa/lamda ratio, or
  - For immunoglobulin (Ig) A patients whose disease can only be reliably measured by serum quantitative immunoglobulin (qIgA)  $\geq 750$  mg/dL (0.75 g/dL).
20. Patients must have documented at least partial response (PR) to at least 1 line of prior therapy. PR documentation can be based on Investigator assessment.
21. Received 1, but no more than 3 prior treatment regimens or lines of therapy for multiple myeloma. (Induction therapy followed by stem cell transplant and consolidation/maintenance therapy will be considered as one line of therapy).
22. Prior therapy with Velcade is allowed as long as the patient had at least a PR to prior Velcade therapy, was not removed from Velcade therapy due to toxicity, and will have at least a 6 month Velcade treatment-free interval from last dose received until first study treatment. (Patients may receive maintenance therapy with drugs that are not in the proteasome inhibitor class during this 6 month Velcade treatment-free interval).
23. Prior therapy with carfilzomib is allowed as long as the patient had at least a PR to prior carfilzomib therapy, was not removed from carfilzomib therapy due to toxicity, and had at least a 6-month carfilzomib treatment-free interval from last dose received until first study treatment. (Patients may receive maintenance therapy with drugs that are not in the proteasome inhibitor class during this 6 month carfilzomib treatment-free interval). The exception to this is patients randomized or previously randomized in any other Onyx-Sponsored Phase 3 trial.
24. Males and females  $\geq 18$  years of age.
25. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status of 0 to 2.
26. Adequate hepatic function within 21 days prior to randomization, with bilirubin  $< 1.5$  times the upper limit of normal (ULN), and aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT)  $< 3$  times the ULN.
27. Left ventricular ejection fraction (LVEF)  $\geq 40\%$ .
28. Absolute neutrophil count (ANC)  $\geq 1000/\text{mm}^3$  within 21 days prior to randomization. Screening ANC should be independent of growth factor support for  $\geq 1$  week.
29. Hemoglobin  $\geq 8.0$  g/dL within 21 days prior to randomization. Use of erythropoietic stimulating factors and red blood cell (RBC) transfusions per

**Main study characteristics ENDEAVOR**

institutional guidelines is allowed, however most recent RBC transfusion may not have been done within 7 days prior to obtaining screening hemoglobin.

30. Platelet count  $\geq 50,000/\text{mm}^3$  ( $\geq 30,000/\text{mm}^3$  if myeloma involvement in the bone marrow is  $> 50\%$ ) within 21 days prior to randomization. Patients should not have received platelet transfusions for at least 1 week prior to obtaining the screening platelet count.
31. Calculated or measured creatinine clearance (CrCl) of  $\geq 15$  mL/min within 21 days prior to randomization. Calculation should be based on standard formula such as the Cockcroft and Gault:  $[(140 - \text{Age}) \times \text{Mass (kg)}] / (72 \times \text{Creatinine mg/dL})$ ; multiply result by 0.85 if female.
32. Written informed consent in accordance with federal, local, and institutional guidelines.
33. Female patients of child-bearing potential (FCBP) must have a negative serum pregnancy test within 21 days prior to randomization and agree to use an effective method of contraception during and for 3 months following last dose of drug (more frequent pregnancy tests may be conducted if required per local regulations). FCBP is defined as a sexually mature woman who: 1) has not undergone a hysterectomy or bilateral oophorectomy or 2) has not been naturally postmenopausal (amenorrhea following cancer therapy does not rule out childbearing potential) for at least 12 consecutive months (i.e., has had menses at any time in the preceding 12 consecutive months).
34. Male patients must use an effective barrier method of contraception during study and for 3 months following the last dose if sexually active with a FCBP.

**Exclusion Criteria:**

26. Multiple Myeloma of IgM subtype.
27. Glucocorticoid therapy (prednisone  $> 30$  mg/day or equivalent) within 14 days prior to randomization.
28. POEMS syndrome (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, and skin changes).
29. Plasma cell leukemia or circulating plasma cells  $\geq 2 \times 10^9/\text{L}$ .
30. Waldenstrom's Macroglobulinemia.
31. Patients with known amyloidosis.
32. Chemotherapy with approved or investigational anticancer therapeutics within 21 days prior to randomization.
33. Patients randomized or previously randomized in any other Onyx-Sponsored Phase 3 trial.
34. Focal radiation therapy within 7 days prior to randomization. Radiation therapy to an extended field involving a significant volume of bone marrow within 21 days prior to randomization (i.e., prior radiation must have been to less than 30% of the bone marrow).
35. Immunotherapy within 21 days prior to randomization.
36. Major surgery (excluding kyphoplasty) within 28 days prior to randomization.

**Main study characteristics ENDEAVOR**

37. Active congestive heart failure (New York Heart Association [NYHA] Class III to IV), symptomatic ischemia, or conduction abnormalities uncontrolled by conventional intervention. Myocardial infarction within four months prior to randomization.
38. Acute active infection requiring systemic antibiotics, antiviral (except antiviral therapy directed at hepatitis B) or antifungal agents within 14 days prior to randomization.
39. Known human immunodeficiency (HIV) seropositive, hepatitis C infection, and/or hepatitis B (except for patients with hepatitis B surface antigen [SAg] or core antibody receiving and responding to antiviral therapy directed at hepatitis B: these patients are allowed).
40. Patients with known cirrhosis.
41. Second malignancy within the past 3 years except:
  - adequately treated basal cell or squamous cell skin cancer
  - carcinoma in situ of the cervix
  - prostate cancer < Gleason score 6 with stable prostate-specific antigen (PSA) over 12 months
  - breast carcinoma in situ with full surgical resection
  - treated medullary or papillary thyroid cancer
42. Patients with myelodysplastic syndrome.
43. Significant neuropathy (Grades 3 to 4, or Grade 2 with pain) within 14 days prior to randomization.
44. Female patients who are pregnant or lactating.
45. Known history of allergy to Captisol (a cyclodextrin derivative used to solubilize carfilzomib).
46. Patients with hypersensitivity to carfilzomib, Velcade, boron, or mannitol.
47. Patients with contraindication to dexamethasone.
48. Contraindication to any of the required concomitant drugs or supportive treatments, including hypersensitivity to antiviral drugs, or intolerance to hydration due to preexisting pulmonary or cardiac impairment.
49. Ongoing graft-vs-host disease.
50. Patients with pleural effusions requiring thoracentesis or ascites requiring paracentesis within 14 days prior to randomization.

**Intervention**
**Experimental intervention: Carfilzomib + Dexamethasone**

Participants received 20 mg/m<sup>2</sup> carfilzomib administered by intravenous (IV) infusion on Days 1 and 2 of Cycle 1, followed by 56 mg/m<sup>2</sup> on Days 8, 9, 15, and 16 of Cycle 1 and for each 28-day cycle thereafter. Additionally, participants received 20 mg dexamethasone on Days 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, and 23 of each 28 day cycle.

Carfilzomib is administered over 30 minutes as an infusion.

## Main study characteristics ENDEAVOR

Dexamethasone is a tablet for oral administration; On days when carfilzomib was administered, the dexamethasone was to be given 30 minutes to 4 hours prior to the carfilzomib or bortezomib dose.

### Active comparator: Bortezomib + Dexamethasone

Participants received bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> administered IV or subcutaneously (SC) on Days 1, 4, 8, and 11 of a 21-day cycle plus dexamethasone 20 mg administered on Days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, and 12 of each 21-day cycle.

Bortezomib is administered as a 3-5 second bolus IV injection or SC injection (in accordance with regulatory approval)

Dexamethasone is a tablet for oral administration; On days when bortezomib was administered, the dexamethasone was to be given 30 minutes to 4 hours prior to the carfilzomib or bortezomib dose.

### Baseline characteristics

- 929 participants with a median age of 65.0 (30.0 to 89.0)
- 46.6% of participants were < 65 years, 38.0% of participants were 65-74 years, while 15.4% of participants were ≤ 75 years.
- 49.5% of participants were female, 50.5% were male.
- 75.5% of participants were white, 1.8% black, 12.2% Asian, 0.2% Native Hawaiian/ Pacific Islander, 10.2% were not reported, while 0.1% was reported as 'multiple'.
- For Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status, 48.8% had a score of 0, 44.6% had a score of 1, while the last 6.7% had a score of 2.
- 54.4% had been treated with carfilzomib or bortezomib before.
- 44.0% of participants were Stage I of International Staging System, while the remaining 56% were stage II and stage III.
- 23.3% of participants had bortezomib administered by IV, while the remaining 76.6% had subcutaneous administration.

### Primary and secondary endpoints

#### The primary endpoint: PFS.

PFS was defined as the time from randomization to the earlier of disease progression or death due to any cause. Participants were evaluated for disease response and progression according to the International Myeloma Working Group-Uniform Response Criteria (IMWG-URC) as assessed by an Independent Review Committee (IRC). Median PFS was estimated using the Kaplan-Meier method.

#### Secondary endpoint:

- Overall survival (OS)
- Overall response
- Duration of response (DOR)
- Percentage of participants with ≥ Grade 2 Peripheral Neuropathy
- Percentage of participants with a significant reduction in left ventricular fraction



Main study characteristics ENDEAVOR	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Change from in right ventricular fraction area change</li> <li>• Change From Baseline in Pulmonary Artery Systolic Pressure</li> </ul>
<b>Method of analysis</b>	PFS, OS, overall response and DOR was analyzed with intention-to-treat. These were estimated using the Kaplan-Meier method.
<b>Subgroup analyses</b>	<p>Orlowski et al., 2019, included prespecified subgroups of patient age, cytogenetic risk group, previous therapy received, and number of lines of previous treatment.</p> <p>Dimopoulos et al., 2017 and, included prespecified groups of patient age, baseline ECOG performance status, baseline creatinine clearance (mL/min), International Staging System stage, risk group by fluorescence in-situ hybridisation, and previous treatment with bortezomib and immunomodulatory drugs.</p> <p>Dimopoulos et al., 2016, included patient age, sex, race, region, ECOG status, baseline creatinine clearance, previous peripheral neuropathy, ISS stage, Risk group by FISH, number of previous treatment regimens, previous stem-cell transplant, previous treatments, and refractory status.</p>

**Table 42 Main study characteristics for IKEMA**

Main study characteristics IKEMA	
<b>Trial name</b>	Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Carfilzomib And Dexamethasone To Carfilzomib And Dexamethasone In Relapse And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients (IKEMA)
<b>NCT number</b>	NCT03275285
<b>Objective</b>	To demonstrate the benefit of isatuximab in combination with carfilzomib and dexamethasone in the prolongation of Progression Free Survival (PFS) as compared to carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma (MM) previously treated with 1 to 3 lines of therapy.
<b>Publications – title, author, journal, year</b>	<p>Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial, Moreau et al., Lancet, 2021.</p> <p>Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design, Moreau et al., Future Oncol. 2020.</p>
<b>Study type and design</b>	Randomized, Open Label, Multicenter Study, phase 3. The trial is single masked (Outcomes Assessor). The patients were randomized in a 3:2 ratio to receive isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone and carfilzomib/dexamethasone. Patients were stratified by number of prior lines of therapy (1 vs >1) and disease stage as determined by the Revised International Staging Score (R-ISS; I or II vs III vs not classified). Treatment will be continued until disease progression, unacceptable AEs, or patient request.

**Main study characteristics IKEMA**

**Follow-up time** Median follow-up of 20.7 months (IQR 19.4–22.1)

**Population (inclusion and exclusion criteria)**

**Inclusion criteria:**

2. Patients with multiple myeloma previously treated with prior 1 to 3 lines and with measurable serum M-protein ( $\geq 0.5$  g/dL) and/or urine M-protein ( $\geq 200$  mg/24 hours).

**Exclusion criteria:**

8. Patients previously pretreated with carfilzomib, who never achieved at least one minor response during previous therapies and/or last previous therapy completed within 14 last days.
9. Patients with serum free light chain (FLC) measurable disease only.
10. Patients less than 18 years old, patients with Eastern Cooperative Oncology Group performance status more than 2.
11. Patients with inadequate biological tests.
12. Patients with myocardial infarction, severe/unstable angina pectoris, coronary/peripheral artery bypass graft, New York Heart Association class III or IV congestive heart failure, superior or equal to grade 3 arrhythmias, stroke or transient ischemic attack within last 6 months, and/or left ventricular ejection fraction lower than 40%.
13. Patients with previous cancer unless disease free for more than 5 years or in situ cancer curatively treated.
14. Patients with known acquired immunodeficiency syndrome related illness (AIDS) or human immunodeficiency virus (HIV) requiring antiretroviral treatment, or hepatitis A, B, or C active infection.

Women of childbearing potential or male patient with women of childbearing potential who do not agree to use highly effective method of birth control.

**Intervention**

**Experimental: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethasone**

Isatuximab (intravenous) on day 1, 8, 15 and 22 of 1st cycle, then on day 1 and 15 of subsequent cycles in combination with carfilzomib (intravenous) on day 1, 2, 8, 9, 15 and 16 + dexamethasone (intravenous or by mouth [po]) on day 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 and 23 of a 28 day cycle.

**Active Comparator: Carfilzomib + Dexamethasone (CarDex)**

Carfilzomib (intravenous) on day 1, 2, 8, 9, 15, 16 + dexamethasone (intravenous or po) on day 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 and 23 of a 28 day cycle.

**Baseline characteristics**

	Isatuximab group	Control group
Age, years		
Median (IQR)	65 (55–70)	63 (57–70)
<65	88 (49%)	66 (54%)
$\geq 65$ to <75	74 (41%)	47 (38%)
$\geq 75$	17 (9%)	10 (8%)
Gender		

**Main study characteristics IKEMA**

Female	78 (44%)	55 (45%)
Male	101 (56%)	68 (55%)
Race		
Asian	26 (15%)	24 (20%)
Black or African American	5 (3%)	4 (3%)
White	131 (73%)	83 (67%)
Other or not reported	17 (9%)	12 (10%)
eGFR, (MDRD)*		
<60 mL/min per 1.73 m <sup>2</sup>	43 (26%)	18 (16%)
≥60 mL/min per 1.73 m <sup>2</sup>	122 (74%)	93 (84%)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status		
0	95 (53%)	73 (59%)
1	73 (41%)	45 (37%)
2	10 (6%)	5 (4%)
3	1 (1%)	0
Multiple myeloma subtype at study entry		
IgG	126 (70%)	85 (69%)
IgA	38 (21%)	30 (24%)
IgD	4 (2%)	1 (1%)
κ light chain only	5 (3%)	4 (3%)
λ light chain only	6 (3%)	3 (2%)
β2 microglobulin, mg/L		
<3.5	103 (58%)	79 (64%)
≥3.5 to <5.5	50 (28%)	24 (20%)
≥5.5	26 (15%)	20 (16%)
Serum lactate dehydrogenase <sup>†</sup> , IU/L		
≤ upper limit of normal	132 (75%)	105 (86%)
> upper limit of normal	44 (25%)	17 (14%)
Time from initial diagnosis of multiple myeloma to randomisation, years	3.2 (2.0–5.5)	3.3 (2.1–5.8)
International Staging System stage at study entry		
I	89 (50%)	71 (58%)
II	63 (35%)	31 (25%)
III	26 (15%)	20 (16%)
Unknown	1 (1%)	1 (1%)
Cytogenetic risk as defined for Revised International Staging System		
High-risk chromosomal abnormality <sup>‡</sup>	42 (23%)	31 (25%)
Standard risk chromosomal abnormality	114 (64%)	78 (63%)
Unknown or missing	23 (13%)	14 (11%)
Number of previous lines of therapy		
Median (IQR)	2 (1–2)	2 (1–3)
One	79 (44%)	55 (45%)
Two	64 (36%)	36 (29%)
Three	33 (18%)	30 (24%)
More than three	3 (2%)	2 (2%)
Autologous transplant	116 (65%)	69 (56%)
Main anti-myeloma therapies by class and agent		
Alkylating agents	169 (94%)	101 (82%)

**Main study characteristics IKEMA**

Proteasome inhibitors	166 (93%)	105 (85%)
Immunomodulators	136 (76%)	100 (81%)
Lenalidomide	72 (40%)	59 (48%)
Corticosteroids	179 (100%)	123 (100%)
Monoclonal antibodies	5 (3%)	1 (1%)
Daratumumab	1 (1%)	0
<b>Refractory</b>		
Refractory to immunomodulatory imide drug	78 (44%)	58 (47%)
Refractory to lenalidomide	57 (32%)	42 (34%)
Refractory to lenalidomide in last previous regimen	36 (20%)	31 (25%)
Refractory to proteasome inhibitor	56 (31%)	44 (36%)
Refractory to immunomodulatory imide drug and proteasome inhibitor	35 (20%)	27 (22%)
Refractory to last regimen	89 (50%)	73 (59%)

**Primary and secondary endpoints**

**Primary endpoint:** Progression Free Survival (PFS), The length of time between treatment allocation and a patient lives with the disease but it does not get worse.

**Secondary endpoints:**

- Overall Response Rate (ORR)
- Rate of VGPR or better
- CR rate, the proportion of patients with sCR and CR
- Rate of VGPR or better with MRD (Minimal Residual Disease) negativity
- Overall Survival (OS)
- Time to Progression (TTP)
- Second Progression Free Survival (PFS2)
- Duration of response (DOR)
- Number of patients with AEs according to the National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 4.03 grading scaling
- Patient-reported outcome measured with Quality of Life questionnaire
- Pharmacokinetics of isatuximab
- Pharmacokinetics of carfilzomib
- Immunogenicity (ADA)
- Time to first response
- Time to best response

**Method of analysis**

Analysis of the primary end point will be performed on the ITT population and consists of PFS comparison using a log-rank test procedure, stratified by stratification factors (number of prior lines and R-ISS stage) at the time of randomization. Safety analyses will be summarized utilizing descriptive statistics.

**Subgroup analyses**

Analysis was done on prespecified subgroups defined on:

## Main study characteristics IKEMA

- Age
- Gender
- Baseline ECOG performance status
- Baseline eGFR, mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>
- Type of multiple myeloma
- ISS staging at study entry
- Cytogenic abnormality
- Number of previous lines of therapy
- Previous autologous stem-cell transplant
- Previous types of treatment
- Refractory to other treatments




In the prespecified subgroup analyses, clinical benefit in favour of isatuximab with carfilzomib–dexamethasone occurred across almost all groups. Median PFS in renally impaired patients was not reached in the isatuximab group versus 13.41 months (95% CI 4.83–not reached) in the control group with an HR of 0.27 (95% CI 0.11–0.66). Complete renal response (improvement in eGFR from <50 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup> at baseline to ≥60 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup> in at least one assessment during the treatment period) occurred in 13 (52%) of 25 patients in the isatuximab group versus four (31%) of 13 patients in the control group and was durable (≥60 days) in eight (32%) of 25 versus one (8%) of 13 patients. PFS benefit was observed in patients aged 65 years or older, including an HR of 0.24 (95% CI 0.06–1.00) for those aged 75 years or older.

## 11.3 Results per study

### 11.3.1 IKEMA

**Table 43 Results of study IKEMA**

Results of study IKEMA											
Trial name:		IKEMA									
NCT number:		NCT03275285									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	P value		
<b>PFS</b>	IsaCarDex	179	Not reached (not estimable)*							The median PFS was based on the Kaplan–Meier estimator. The HR was based on a Cox proportional hazards model. (1)	
	CarDex	123	Not reached) months *				HR: 0.53	0.36-0.79	0.0007		
<b>OS</b>	IsaCarDex	179	NE *								
	CarDex	123	NE *								

Results of study IKEMA								
<b>Treatment discontinuations due to AEs (%)</b>	IsaCarDex	177	8.47% (4.37%-12.58%)	-5.46%	RR: 0.61	0.32 - 1.17	0.1369	Descriptive statistics (1)
	CarDex	122	13.93% (7.79%-20.08%)					
<b>AEs grade 3-4 (%)</b>	IsaCarDex	177	76.84% (70.62%-83.05%)	9.62%	RR: 1.14	0.99 - 1.33	0.0760	Descriptive statistics (1)
	CarDex	122	67.21% (58.88%-75.54%)					
<b>EORTC QLQ-C30 - GHS</b>	IsaCarDex							The EORTC QLQ-C30 distributed at each cycle until EOT and once at a later follow-up. (2)
	CarDex							

\*Results are for median PFS and OS

**Table 44 Common adverse events in IKEMA**

Adverse events occurring in at least 20%, n (%)	IsaCarDex, n=177	CarDex, n=122
---	------------------	---------------

<b>Infusion-related reaction</b>	81 (46)	4 (3)
<b>Hypertension</b>	65 (37)	38 (31)
<b>Diarrhoea</b>	64 (36)	35 (29)
<b>Upper respiratory tract infection</b>	64 (36)	29 (24)
<b>Fatigue</b>	50 (28)	23 (19)
<b>Dyspnoea</b>	49 (28)	26 (21)
<b>Insomnia</b>	42 (24)	28 (23)
<b>Pneumonia</b>	51 (29)	28 (23)
<b>Bronchitis</b>	40 (23)	15 (12)
<b>Back pain</b>	39 (22)	25 (2)
<b>Selected treatment-emergent adverse events</b>		
<b>Respiratory infection</b>	147 (83)	90 (74)
<b>Thromboembolic events</b>	27 (15)	20 (16)
<b>Cardiac failure</b>	13 (7)	8 (7)
<b>Ischaemic heart disease</b>	8 (5)	5 (4)
<b>Second primary malignancy</b>	13 (7)	6 (5)



<b>Solid skin malignancy</b>	9 (5)	3 (2)
<b>Solid non-skin malignancy</b>	5 (3)	4 (3)
<b>Haematological laboratory abnormalities</b>		
<b>Anaemia</b>	176 (99)	121 (99)
<b>Neutropenia</b>	97 (55)	53 (43)
<b>Thrombocytopenia</b>	167 (94)	107 (88)

Source: (1)

### 11.3.2 POLLUX

**Table 45 Results of study POLLUX**

Results of study POLLUX											
Trial name:		POLLUX									
NCT number:		NCT02076009									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	P value		
<b>PFS</b>	DaraLenDex	286	44.5 months (34.1 – not estimable) *	27 months	NE	NE	HR: 0.44	0.35-0.55	<0.0001	HRs and 95% CIs were estimated using a stratified Cox regression model with treatment as the sole explanatory variable, and the Kaplan–Meier method was used to estimate the distributions.	(3)
	LenDex	283	17.5 months (13.9 – 20.8) *								
<b>OS</b>	DaraLenDex	286	NE *				HR: 0.64	0.40-1.01	0.0534	The HR is based on a Cox regression model	(4)
	LenDex	283	20.3 months *								

Results of study POLLUX									
<b>Treatment discontinuations due to AEs (%)</b>	DaraLenDex	283	14.84% (10.70%-18.98%)	0.25%	RR: 1.02	0.68 - 1.51	0.9389	Descriptive statistics	(3)
	LenDex	281	14.59% (10.46%-18.72%)						
<b>AEs grade 3-4 (%)</b>	DaraLenDex	283	88.69% (85.00%-92.38%)	11.82%	RR: 1.15	1.07 - 1.25	0.0003	Descriptive statistics	(5)
	LenDex	281	76.87% (71.94%-81.80%)						
<b>EORTC QLQ-C30 – Time to improvement</b>	DaraLenDex		6.6 months	0.1 month	HR 1.03	0.81-1.30	0.82	Descriptive statistics	(5)
	LenDex		6.5 months						

\*Results are for median PFS and OS

**Table 46 Most common adverse events in POLLUX**

Adverse events occurring in at least 15%, n (%)	DaraLenDex, n=283	LenDex, n=281
<b>Total</b>	281 (99.3)	274 (97.5)
<b>Hematologic</b>		
<b>Neutropenia</b>	172 (60.8)	127 (45.2)
<b>Febrile neutropenia</b>	17 (6)	8 (2.8)
<b>Anemia</b>	104 (36.7)	109 (38.8)
<b>Thrombocytopenia</b>	81 (28.6)	87 (31)
<b>Lymphopenia</b>	18 (6.4)	16 (5.7)
<b>Nonhematologic</b>		
<b>Diarrhea</b>	144 (50.9)	89 (31.7)
<b>Fatigue</b>	103 (36.4)	85 (30.2)
<b>Upper respiratory tract infection</b>	105 (37.1)	74 (26.3)
<b>Cough</b>	91 (32.2)	40 (14.2)
<b>Constipation</b>	88 (31.1)	74 (26.3)
<b>Muscle spasms</b>	81 (28.6)	59 (21)

Adverse events occurring in at least 15%, n (%)	DaraLenDex, n=283	LenDex, n=281
<b>Nasopharyngitis</b>	84 (29.7)	54 (19.2)
<b>Nausea</b>	76 (26.9)	50 (17.8)
<b>Insomnia</b>	67 (23.7)	61 (21.7)
<b>Pyrexia</b>	67 (23.7)	36 (12.8)
<b>Dyspnea</b>	59 (20.8)	35 (12.5)
<b>Back pain</b>	58 (20.5)	53 (18.9)
<b>Pneumonia</b>	58 (20.5)	42 (14.9)
<b>Bronchitis</b>	53 (18.7)	46 (16.4)
<b>Edema Peripheral</b>	53 (18.7)	43 (15.3)
<b>Vomiting</b>	52 (18.4)	19 (6.8)
<b>Asthenia</b>	51 (18)	43 (15.3)
<b>Headache</b>	43 (15.2)	22 (7.8)

Source: (5)

### 11.3.3 CASTOR

**Table 47 Results of study CASTOR**

Results of study CASTOR											
Trial name:		CASTOR									
NCT number:		NCT02136134									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	P value		
<b>PFS</b>	DaraBorDex	251	16.7 months*	9.6 months			HR: 0.31	0.25-0.40	<0.0001	Hazard ratios and corresponding 95% confidence intervals were estimated with the use of a stratified Cox regression model, with treatment as the sole explanatory variable. The Kaplan–Meier method was used to estimate the distributions.	(7)
	BorDex	247	7.1 months*								
<b>OS</b>	DaraBorDex	251	Not reached (59 events) *				HR:0.77	0.55-1.09			(8)
	BorDex	247	Not reached (75 events) *								
<b>Treatment discontinu</b>	DaraBorDex	243	9.88% (6.13%-13.63%)	1.02%			RR: 1.11	0.64 - 1.95	0.7160	Descriptive statistics	(7)

Results of study CASTOR									
<b>actions due to AEs (%)</b>	BorDex	237	8.86% (5.24%-12.48%)						
	DaraBorDex	243	76.13% (70.77%-81.49%)					Descriptive statistics	(9)
<b>AEs grade 3-4 (%)</b>				13.68%					
	BorDex	237	62.45% (56.28%-68.61%)		RR: 1.22	1.08 - 1.38	0.0014		
<b>EORTC QLQ-C30</b>	DaraBorDex		5.0 months					Descriptive statistics	(10)
	BorDex		5.1 months	-0.1 months	HR: 0.99	0.76-1.29	0.91		

\*Results are for median PFS and OS

Table 48 Most common adverse events in CASTOR

Adverse events occurring in at least 15%, n (%)	DaraBorDex	BorDex
<b>Common hematologic</b>		
<b>Thrombocytopenia</b>	145 (59.7)	105 (44.3)
<b>Anemia</b>	69 (28.4)	75 (31.6)

Adverse events occurring in at least 15%, n (%)	DaraBorDex	BorDex
<b>Neutropenia</b>	46 (18.9)	23 (9.7)
<b>Lymphopenia</b>	32 (13.2)	9 (3.8)
<b>Common non-hematologic</b>		
<b>Peripheral sensory neuropathy</b>	121 (49.8)	90 (38)
<b>Diarrhea</b>	85 (35)	53 (22.4)
<b>Upper respiratory tract infection</b>	76 (31.3)	43 (18.1)
<b>Cough</b>	68 (28)	30 (12.7)
<b>Fatigue</b>	53 (21.8)	58 (24.5)
<b>Constipation</b>	53 (21.8)	38 (16)
<b>Back pain</b>	47 (19.3)	24 (10.1)
<b>Dyspnea</b>	46 (18.9)	21 (8.9)
<b>Edema peripheral</b>	45 (18.5)	20 (8.4)
<b>Pyrexia</b>	43 (17.7)	28 (11.8)
<b>Insomnia</b>	42 (17.3)	36 (15.2)
<b>Asthenia</b>	24 (9.9)	37 (15.6)



Adverse events occurring in at least 15%, n (%)	DaraBorDex	BorDex
<b>Pneumonia</b>	36 (14.8)	31 (13.1)
<b>Hypertension</b>	23 (9.5)	8 (3.4)

Source: (10)

### 11.3.4 ENDEAVOR

**Table 49 Results of ENDEAVOR**

Results of study ENDEAVOR											
Trial name:		ENDEAVOR									
NCT number:		NCT01568866									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	P value		
<b>PFS</b>	CarDex	464	18.7 months (15.6 – NE)*	9.3 months			HR: 0.53	0.44-0.65	<0.0001	The hazard ratio (HR) was estimated using a Cox regression model. (11)	
	BorDex	465	9.4 months (8.4 – 10.4)*								
<b>OS</b>	CarDex	464	47.8 months (41.9 - NE)*	9 months			HR: 0.76	0.63-0.92		The hazard ratio (HR) was estimated using a Cox regression model. (12)	
	BorDex	465	38.8 months (31.7 – 42.7)*								

Results of study ENDEAVOR									
<b>Treatment discontinuations due to AEs (%)</b>	CarDex	463	29.59% (25.43%-33.75%)				Descriptive statistics		(12)
	BorDex	456	26.54% (22.48%-30.59%)	3.05%	RR: 1.12	0.91 - 1.37	0.3078		
<b>AEs grade 3-4 (%)</b>	CarDex	463	81.86% (78.35%-85.37%)				Descriptive statistics		(12)
	BorDex	456	71.05% (66.89%-75.22%)	10.80%	RR: 1.15	1.07 - 1.24	0.0001		
<b>EORTC QLQ-C30</b>	CarDex	464	NR				Descriptive statistics		(13)
	BorDex	465	NR	LS Mean 3.51	1.97 – 5.06	<0.0001			

\*Results are for median PFS and OS

**Table 50 All adverse events occurring in more than 10% of patients in the ENDEAVOR study**

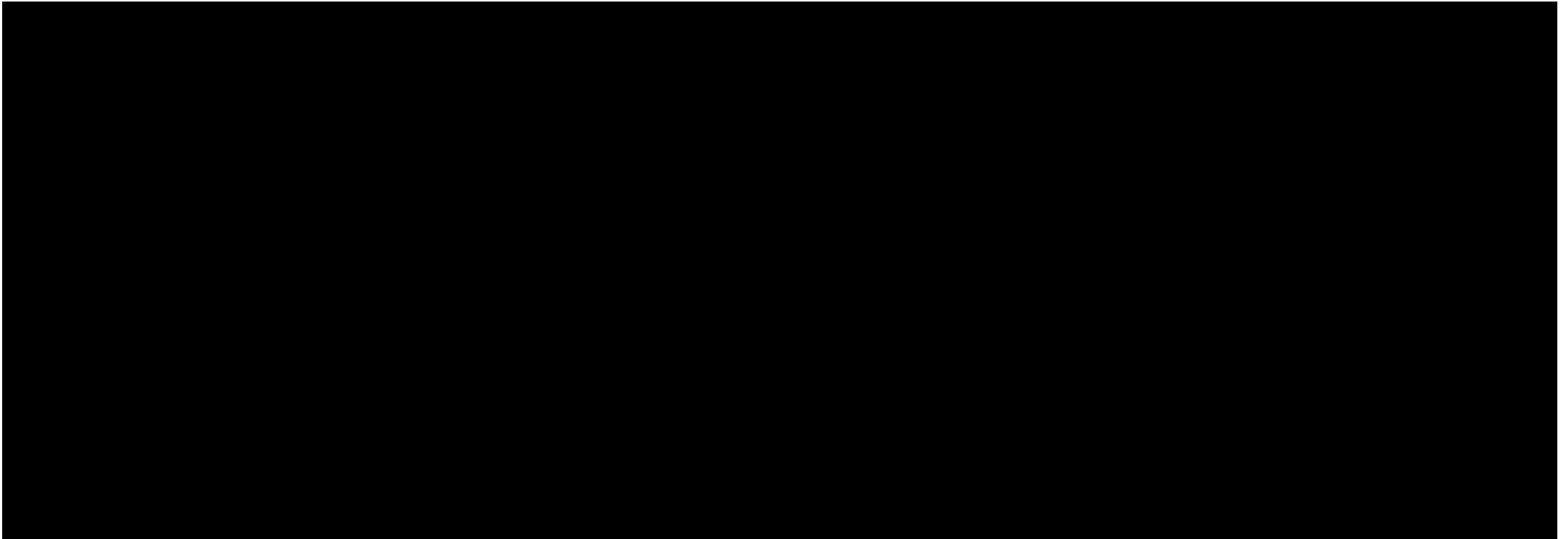
Adverse events	Carfilzomib group (n=463)				Bortezomib group (n=456)			
	Grade 1–2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1–2	Grade 3	Grade 4	Grade 5

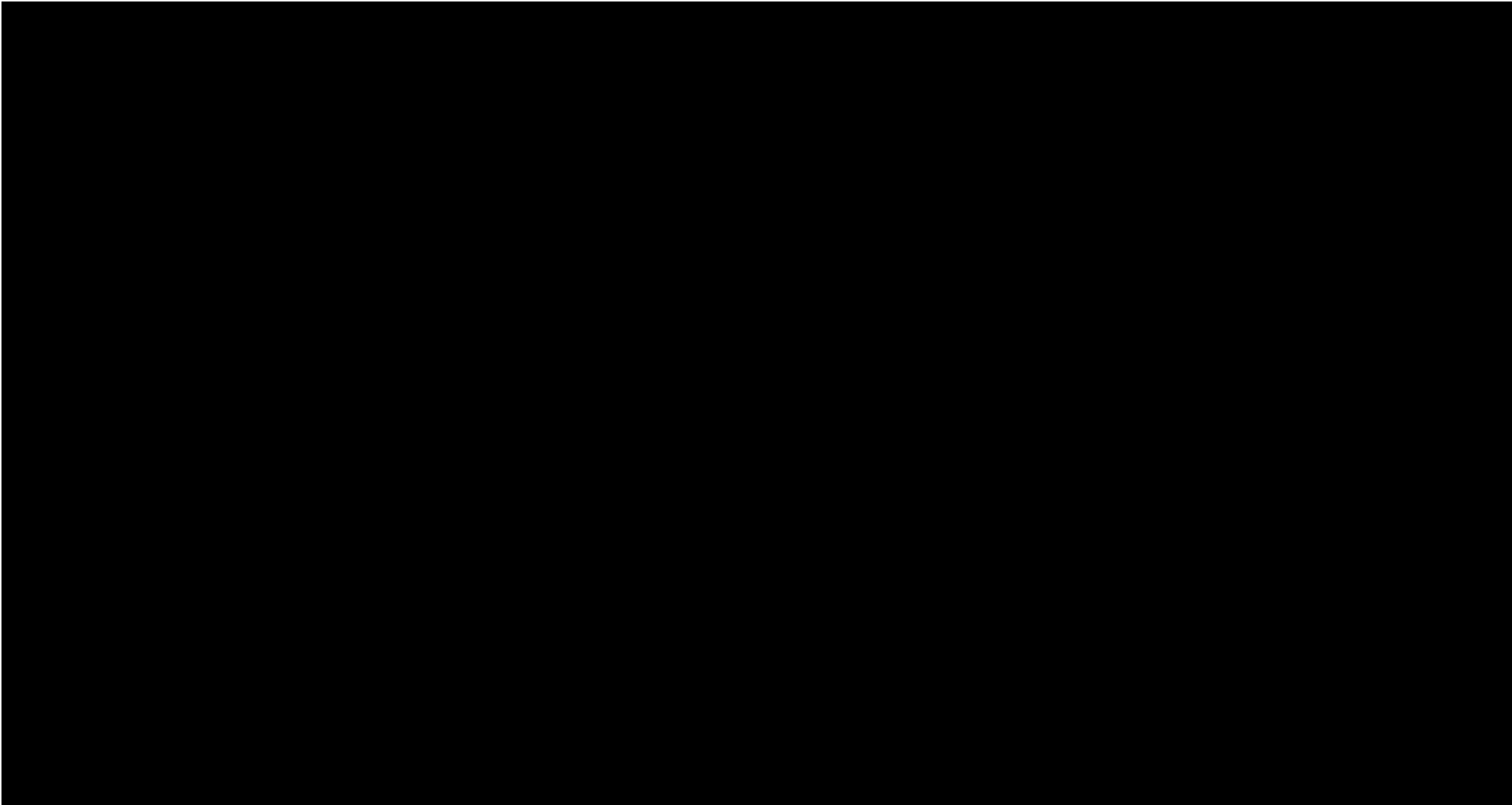
Adverse events	Carfilzomib group (n=463)				Bortezomib group (n=456)			
<b>Diarrhoea</b>	150 (32%)	18 (4%)	0	0	146 (32%)	38 (8%)	1 (<1%)	0
<b>Pyrexia</b>	136 (29%)	11 (2%)	3 (1%)	0	66 (14%)	3 (1%)	0	0
<b>Cough</b>	128 (28%)	0	0	0	71 (16%)	1 (<1%)	0	0
<b>Anaemia</b>	121 (26%)	74 (16%)	2 (<1%)	0	83 (18%)	45 (10%)	1 (<1%)	0
<b>Dyspnoea</b>	120 (26%)	29 (6%)	0	0	52 (11%)	10 (2%)	0	0
<b>Fatigue</b>	118 (26%)	31 (7%)	0	0	105 (23%)	35 (8%)	0	0
<b>Insomnia</b>	113 (24%)	12 (3%)	0	0	110 (24%)	12 (3%)	0	0
<b>Peripheral oedema</b>	111 (24%)	5 (1%)	0	0	84 (18%)	3 (1%)	0	0
<b>Upper respiratory tract infection</b>	111 (24%)	8 (2%)	0	0	79 (17%)	4 (1%)	0	0
<b>Nausea</b>	100 (22%)	9 (2%)	0	0	88 (19%)	3 (1%)	0	0
<b>Back pain</b>	97 (21%)	8 (2%)	2 (<1%)	0	67 (15%)	14 (3%)	0	0
<b>Bronchitis</b>	95 (21%)	13 (3%)	0	0	44 (10%)	4 (1%)	0	0
<b>Headache</b>	91 (20%)	4 (1%)	0	0	46 (10%)	3 (1%)	0	0
<b>Muscle spasms</b>	91 (20%)	1 (<1%)	0	0	25 (5%)	3 (1%)	0	0
<b>Asthenia</b>	86 (19%)	21 (5%)	0	0	65 (14%)	13 (3%)	1 (<1%)	0

Adverse events	Carfilzomib group (n=463)				Bortezomib group (n=456)			
<b>Hypertension</b>	82 (18%)	67 (14%)	0	0	30 (7%)	15 (3%)	0	0
<b>Nasopharyngitis</b>	80 (17%)	1 (<1%)	0	0	60 (13%)	1 (<1%)	0	0
<b>Constipation</b>	73 (16%)	2 (<1%)	0	0	118 (26%)	8 (2%)	0	0
<b>Vomiting</b>	70 (15%)	7 (2%)	0	0	38 (8%)	7 (2%)	0	0
<b>Thrombocytopenia</b>	59 (13%)	23 (5%)	18 (4%)	0	41 (9%)	19 (4%)	24 (5%)	0
<b>Arthralgia</b>	57 (12%)	3 (1%)	0	0	48 (11%)	4 (1%)	0	0
<b>Pain in extremity</b>	52 (11%)	3 (1%)	0	0	46 (10%)	4 (1%)	0	0
<b>Increased blood creatinine</b>	49 (11%)	4 (1%)	0	0	26 (6%)	2 (<1%)	0	0
<b>Hypokalaemia</b>	49 (11%)	10 (2%)	1 (<1%)	0	34 (7%)	16 (4%)	1 (<1%)	0
<b>Decreased appetite</b>	46 (10%)	4 (1%)	0	0	56 (12%)	6 (1%)	0	0
<b>Peripheral neuropathy</b>	43 (9%)	6 (1%)	0	0	102 (22%)	27 (6%)	1 (<1%)	0
<b>Dizziness</b>	41 (9%)	1 (<1%)	0	0	67 (15%)	3 (1%)	0	0
<b>Paraesthesia</b>	40 (9%)	3 (1%)	0	0	74 (16%)	2 (<1%)	0	0
<b>Decreased platelet count</b>	40 (9%)	8 (2%)	10 (2%)	0	17 (4%)	9 (2%)	15 (3%)	0
<b>Hyperglycaemia</b>	32 (7%)	20 (4%)	2 (<1%)	0	25 (5%)	16 (4%)	1 (<1%)	0

Adverse events	Carfilzomib group (n=463)				Bortezomib group (n=456)			
<b>Urinary tract infection</b>	28 (6%)	10 (2%)	1 (<1%)	0	27 (6%)	3 (1%)	0	0
<b>Cataract</b>	21 (5%)	11 (2%)	0	0	8 (2%)	9 (2%)	0	0
<b>Hypophosphataemia</b>	17 (4%)	14 (3%)	1 (<1%)	0	22 (5%)	6 (1%)	0	0
<b>Decreased lymphocyte count</b>	13 (3%)	23 (5%)	6 (1%)	0	9 (2%)	8 (2%)	1 (<1%)	0
<b>Pneumonia</b>	11 (2%)	39 (8%)	0	3 (1%)	14 (3%)	36 (8%)	1 (<1%)	2 (<1%)
<b>Cardiac failure</b>	9 (2%)	10 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0
<b>Lymphopenia</b>	9 (2%)	18 (4%)	4 (1%)	0	11 (2%)	11 (2%)	3 (1%)	0
<b>Neuralgia</b>	9 (2%)	3 (1%)	0	0	63 (14%)	9 (2%)	0	0
<b>Syncope</b>	6 (1%)	2 (<1%)	0	0	5 (1%)	11 (2%)	1 (<1%)	0
<b>Hyponatraemia</b>	3 (1%)	12 (3%)	0	0	5 (1%)	6 (1%)	0	0



Source: (15)







**Table 53 results for clinical question 3**

Results referring to clinical question 3 – IsaCarDex vs. CarDex								
Results per outcome:	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
		Difference	CI	P value	Difference	CI	P value	
OS	1							
PFS	1				HR: 0.531	0.359-0.786	0.0007	The median PFS was based on the Kaplan–Meier estimator. The HR was based on a Cox proportional hazards model

# Omkostnings- og budgetkonsekvensanalyse for Isatuximab (Sarclisa®) i kombination med carfilzomib og dexamethason til 2L behandling af patienter med knoglemarvskræft

---

*Teknisk dokument - ansøgning til Medicinrådet*

**Version 1.0**

**Kontaktperson:**

Birgitte Fyhn  
Head of Market Access

☎: +45 24886032

✉: Birgitte.Fyhn@sanofi.com

# Indhold

Tabeller .....	4
Figurer .....	5
Forkortelser .....	6
Opsummering.....	7
1 Baggrund.....	8
1.1 Patientpopulationen .....	8
1.2 Isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason .....	8
1.3 Nuværende behandling .....	9
1.4 Kliniske spørgsmål .....	9
2 Metode .....	11
2.1 Antagelser og forudsætninger for analysen .....	11
2.2 Modelbeskrivelse.....	11
2.2.1 Modelstruktur.....	11
2.3 Tilgængelig evidens .....	12
2.3.1 Klinisk effektivitet.....	12
2.4 Kliniske data .....	12
2.4.1 IKEMA .....	12
2.4.2 Komparatorer, der ikke er inkluderet i IKEMA.....	25
2.4.3 Utilsigtede hændelser .....	26
2.5 Perspektiv.....	27
2.6 Tidshorisont og modelcyklusvarighed .....	27
2.7 Diskonteringsrate .....	27
2.8 Ressourceforbrug og omkostninger .....	27
2.8.1 Omkostninger relateret til interventionen og komparatorer.....	27
2.8.2 Omkostninger til rutinemæssig pleje .....	29
2.8.3 Omkostninger til utilsigtede hændelser .....	31
2.8.4 Patient- og transportomkostninger .....	32
2.8.5 Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer .....	33
2.8.6 Opsummering af base-case .....	35
2.8.7 Opsummering af levetid i stadier.....	35
2.8.8 Følsomheds- og scenarieanalyser.....	36
3 Resultater .....	37
3.1 Base case resultater .....	37
3.1.1 Klinisk spørgsmål 1 .....	37
3.1.2 Klinisk spørgsmål 2 .....	37
3.1.3 Klinisk spørgsmål 3 .....	38
3.2 Scenarieanalyser.....	39
4 Budgetkonsekvensanalyse .....	41

4.1	Metode .....	41
4.1.1	Patientantal .....	41
4.1.2	Markedsandele og patient antal .....	41
4.1.3	Omkostninger .....	43
4.2	Resultater .....	43
4.2.1	Klinisk spørgsmål 1 – lenalidomid-naïve patienter .....	43
4.2.2	Klinisk spørgsmål 2 – lenalidomid-refraktære patienter .....	43
4.2.3	Klinisk spørgsmål 3 – lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante patienter .....	44
5	Diskussion og konklusion .....	45
6	Referencer .....	46
	Appendix A: PH test .....	47
	[Redacted] .....	56
	[Redacted] .....	56
	[Redacted] .....	56
	[Redacted] .....	56
	[Redacted] .....	56
	[Redacted] .....	57
	[Redacted] .....	57
	[Redacted] .....	59
	[Redacted] .....	60
	[Redacted] .....	60
	[Redacted] .....	61
	[Redacted] .....	62
	[Redacted] .....	64
	[Redacted] .....	64
	[Redacted] .....	66

## Tabeller

Tabel 1: Komparator for patienter som er lenalidomid-naive.....	10
Tabel 2: Komparator for patienter som er refraktære for lenalidomid. ....	10
Tabel 3: Komparatorer for patienter som er refraktære for lenalidomid og bortezomib. ....	10
Tabel 4: Kliniske forsøg inkluderet for efficacy iff. progressionsfri overlevelse .....	12
.....	14
.....	14
.....	15
.....	16
Tabel 9: Parametrisk distribution anvendt for PFS for IsaCarDex og CarDex.....	18
Tabel 10: Hazard Ratio for IsaCarDex vs. CarDex for PFS .....	18
Tabel 11: Statistisk fit (AIC og BIC) for de parametriske funktioner til observeret <i>IsaCarDex</i> PFS-data.....	19
Tabel 12: Statistisk fit (AIC og BIC) for de parametriske funktioner til observeret CarDex PFS- data.....	20
.....	22
.....	22
.....	23
.....	24
.....	25
.....	26
Tabel 19 Rater for utilsigtede hændelser af grad 3+ .....	26
Tabel 20: Lægemedelpriser, AIP .....	28
Tabel 21: Relativ dosisintensitet af de inkluderede regimer .....	28
Tabel 22: Enhedsomkostninger for lægemiddeladministration.....	29
Tabel 23: Enhedsomkostninger for monitorering, PFS Off TRT & PPS .....	29
Tabel 24: Enhedsomkostninger af blodprøver .....	29
Tabel 25 Enhedsomkostninger for utilsigtede hændelser.....	31
Tabel 26: Enhedsomkostninger relateret til patient- og transportomkostninger.....	32
Tabel 27: Tidsforbrug i forbindelse med administration .....	32
Tabel 28: Patient- og transportomkostninger, PFS Off TRT & PPS .....	33
Tabel 29: Fordelingen af efterfølgende behandlingsregimer anvendt i modellen .....	33
Tabel 30: Lægemedelpriser for efterfølgende behandlingsregimer, AIP .....	34
Tabel 31: Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer .....	34
Tabel 32: Opsummering af centrale base-case parametre for de to populationer .....	35
Tabel 33: Scenarieanalyser .....	36
Tabel 34: Resultater af base-casen: Diskonterede omkostninger samt diskonterede inkrementelle omkostninger for IsaCarDex vs. DaraLenDex, klinisk spørgsmål 1, lenalidomid- naive patienter.....	37
Tabel 35: Resultater af base-casen: Diskonterede omkostninger samt diskonterede inkrementelle omkostninger for IsaCarDex vs. DaraBorDex, klinisk spørgsmål 2, lenalidomid- refraktære patienter .....	37
Tabel 36: Resultater af base-casen: Diskonterede omkostninger samt diskonterede inkrementelle omkostninger for IsaCarDex vs. DaraBorDex, klinisk spørgsmål 3, lenalidomid- refraktære og bortezomib-intolerante patienter .....	38
Tabel 37: Resultater af scenarieanalyserne .....	39
Tabel 38: Årlige patient antal anvendt i de 3 budgetkonsekvensanalyser .....	41
Tabel 39: Markedsandele anvendt i budgetkonsekvensanalysen for klinisk spørgsmål 1 – lenalidomid-naive patienter.....	41
Tabel 40: Antal nye patienter per år anvendt i budgetkonsekvensanalysen for klinisk spørgsmål 1 – lenalidomid-naive patienter .....	41

Tabel 41: Markedsandele anvendt i budgetkonsekvensanalysen for klinisk spørgsmål 2 – lenalidomid-refraktære patienter .....	42
Tabel 42: Antal nye patienter per år anvendt i budgetkonsekvensanalysen for klinisk spørgsmål 2 – lenalidomid-refraktære patienter .....	42
Tabel 43: Markedsandele anvendt i budgetkonsekvensanalysen for klinisk spørgsmål 3 – lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante patienter .....	42
Tabel 44: Markedsandele anvendt i budgetkonsekvensanalysen for klinisk spørgsmål 3 – lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante patienter .....	43
Tabel 45 Resultater: Estimerede budgetkonsekvenser per år over de næste fem år (DKK), lenalidomid-naïve patienter.....	43
Tabel 46 Resultater: Estimerede budgetkonsekvenser per år over de næste fem år (DKK), lenalidomid-refraktære patienter .....	43
Tabel 47 Resultater: Estimerede budgetkonsekvenser per år over de næste fem år (DKK), lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante patienter .....	44

## Figurer

Figur 1: Grafisk illustration af Partitioned Survival Model .....	12
.....	13
.....	15
.....	16
Figur 5: KM PFS for IKEMA studiet .....	17
Figur 6: Visuelt fit for de parametriske funktioner, henholdsvis over 5 og 30 år – IsaCarDex - PFS .....	19
Figur 7: Visuelt fit for de parametriske funktioner, henholdsvis over 5 og 30 år – CarDex - PFS .....	20
.....	21
.....	23
.....	24
.....	47
.....	48
.....	49
.....	50
.....	51
.....	52
.....	53
.....	54
.....	55

## Forkortelser

AE	Utilsigtet hændelse
AFT	Accelerated failure time
AIC	Akaike's Information Criterion
BIC	Bayesian Information Criterion
Car	Carfilzomib
CI	Konfidensinterval
CrI	Credible interval
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Dara	Daratumumab
Dex	Dexamethason
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
DSA	Deterministisk sensitivetsanalyse
EMA	European Medicines Agency
HDT/STS	Højdosis kemoterapi med stamcellestøtte
HR	Hazard ratio
IPD	Individuel patient data
Isa	Isatuximab
KM	Kaplan-Meier
MAIC	Matching-adjusted indirect analysis
NMA	Netværks metaanalyse
OS	Samlet overlevelse
PartSA	Partitioned Survival
PFS	Progressionsfri overlevelse
PFS Off TRT	Progressionsfri sygdom uden behandling
PFS On TRT	Progressionsfri sygdom i behandling
PH	Proportional hazards
PPS	Post-progression survival
RCT	Randomised controlled trial
SLR	Systematisk litteraturreview

## Opsummering

Den 11. juni 2020 offentliggjordes Medicinrådets protokol for vurdering af isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason (IsaCarDex) til behandling af voksne patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har fået mindst en behandling (2L+). Protokollen omfattede tre kliniske spørgsmål:

1. Hvilken værdi har IsaCarDex sammenlignet med DaraLenDex for patienter med myelomatose, som tidligere har modtaget en behandling? (Lenalidomid-naive patienter)
2. Hvilken værdi har IsaCarDex sammenlignet med DaraBorDex for patienter med myelomatose, som tidligere har modtaget en behandling? (Lenalidomid-refraktære patienter)
3. Hvilken værdi har IsaCarDex sammenlignet med CarDex for patienter med myelomatose, som tidligere har modtaget en behandling? (Lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante patienter)

### Metoder

En forsimplet partitioned survival (PartSA) model med fire stadier (progressionsfri sygdom i behandling [PFS On TRT], progressionsfri sygdom uden behandling [PFS Off TRT], post-progression [PPS] og død, blev udviklet for at estimere de inkrementelle omkostninger per patient for IsaCarDex sammenlignet med de relevante komparatorer. Omkostningsanalysen er delvist indlejret i budgetkonsekvensmodellen, og resultaterne fra omkostningsanalysen er således anvendt som direkte input til budgetkonsekvensmodellen.

Modellen er primært baseret på resultaterne fra IKEMA, et fase III kontrolleret lodtrækningsforsøg (RCT). IKEMA er et igangværende head-to-head forsøg, der sammenligner IsaCarDex med CarDex til behandling af voksne patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har fået mindst 1 og maksimalt 3 behandlinger.

For sammenligningen imellem IsaCarDex og hhv. DaraLenDex og DaraBorDex, er der udarbejdet indirekte analyser (NMA, MAIC) til at estimere den relative effekt af disse komparatorer med IsaCarDex som reference.

For at estimere effekten af IsaCarDex sammenlignet med CarDex blev data for ITT-populationen fra IKEMA anvendt.

Modellen anvender en tidshorisont (10 år). Omkostninger diskonteres med 3.5% per år indtil år 35, hvorefter omkostninger diskonteres med 2.5% i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning(1). Modellen har et begrænset samfundsperspektiv og inkluderer lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, omkostninger til uønskede hændelser, patientomkostninger samt transportomkostninger.

### Resultater

Base-casen for patienter som er lenalidomid-naive viser inkrementelle diskonterede omkostninger for IsaCarDex på 2,500,296 DKK sammenlignet med DaraLenDex. Base-casen for patienter som er lenalidomid-refraktære viser inkrementelle diskonterede omkostninger for IsaCarDex på 2,618,118 DKK sammenlignet med DaraBorDex. Base-casen for patienter som er lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante viser inkrementelle diskonterede omkostninger for IsaCarDex på 2,998,090 DKK sammenlignet med CarDex.

Budgetkonsekvenserne estimeres i år 5 til at være ca. 55 mio. DKK, 93 mio. DKK og 42 mio. DKK for hhv. klinisk spørgsmål 1, 2 og 3.



# 1 Baggrund

Isatuximab (Sarclisa®) er i kombination med carfilzomib og dexamethason indiceret til behandling af voksne patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har fået mindst en behandling. Sanofi er markedsføringstilladelsesindehaver af isatuximab, og ansøger Medicinrådet om anbefaling af isatuximab som mulig standardbehandling på de danske hospitaler. Dette dokument beskriver de økonomiske analyser, som er en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet.

## 1.1 Patientpopulationen

Knoglemarvskræft er en uhelbredelig, livstruende og livsforkortende, men behandlingsfølsom hæmatologisk kræftsygdom. Sygdommen skyldes, at én type af hvide blodlegemer i knoglemarven ændrer karakter og herved bliver ondartede (maligne plasmaceller). Patienten kan på grund af nedsat funktion af knoglemarven opleve symptomer på svækket immunforsvar som infektioner og på blodmangel, som medfører, at patienten oplever bl.a. træthed og åndenød. Ændringerne i knoglemarven fremmer aktiviteten af celler, som nedbryder knoglerne og reducerer aktiviteten af de celler, som opbygger knoglevæv. Derfor nedbrydes knoglerne, og patienten får øget risiko for knoglebrud, oplever knoglesmerter og får forhøjet kalk i blodet. Hos størstedelen af patienter med knoglemarvskræft kan der påvises et ikkefunktionelt antistof (M-komponenten) eller dele heraf (lette kæder) i blod og urin. M-komponenten og de lette kæder dannes af de maligne plasmaceller. Hos nogle patienter vil M-komponenten og/eller de lette kæder give anledning til nyreskader eller egentligt nyresvigt (2).

Knoglemarvskræft er den næsthøypigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark, hvor i alt ca. 2.300 patienter anslås at leve med sygdommen (3). Der diagnosticeres ca. 380 behandlingskrævende patienter om året i Danmark, og medianalder ved diagnose er ca. 71 år (4).

For nydiagnosticerede patienter vil behandlingen være højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT/STS), såfremt patienten vurderes at kunne tolerere dette. Patienter, som modtager denne behandling, har en væsentlig bedre prognose end de, der ikke er egnede. Halvdelen af de patienter, der behandles med HDT/STS, er fortsat i live efter ca. 7 år (den mediane overlevelse), mens patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS, har en medianoverlevelse på ca. 3 år (5). Denne gruppe omfatter især de ældste patienter (over 70 år). Prognosen er, udover patientens alder, afhængig af komorbiditeter ved diagnostetidspunktet, prognostisk stadium (International Staging System), og genetiske ændringer i de maligne plasmaceller. Uafhængigt af hvilken behandling patienten modtager i 1. linje, vil en lille andel af patienterne have refraktær (upåvirkelig) sygdom over for behandlingen, og alle patienterne vil på et tidspunkt få behandlingskrævende relaps (tilbagefald) og dermed behandling i 2. linje. Årligt vil ca. 380 patienter med knoglemarvskræft modtage behandling i 1. linje og 320 i 2. linje (4).

## 1.2 Isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason

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

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

I den ansøgte behandlingskombination er isatuximab kombineret med carfilzomib og dexamethason (IsaCarDex) og er indiceret til *patienter med relaps og refraktær knoglemarvskræft, som har modtaget mindst én tidligere behandling, og som udviste sygdomsprogression under den sidste behandling.* Til denne indikation skal IsaCarDex doseres som følger:

I serier a 28 dage til progression eller uacceptabel toksicitet:

- Isatuximab

- 10 mg/kg i.v. på dag 1, 8, 15 og 22 i serie 1 og dag 1 og 15 i efterfølgende serier.
- Carfilzomib
  - 56 mg/m<sup>2</sup> i.v. på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 i hver serie. Dog 20 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 og 2 i serie 1.
- Dexamethason
  - 40 mg p.o. på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 i hver serie.

### 1.3 Nuværende behandling

Behandlingen ved relaps af knoglemarvskræft er medicinsk. Behandlingen er oftest en kombination af flere lægemidler, som angriber kræftcellerne på forskellige måder, hvorved effekten generelt er større end ved behandling med et enkelt lægemiddel (6). Behandlingen er ikke kurativ, så ud over forlænget overlevelse er målet med behandlingen at give patienterne længst mulige sygdomsfrie perioder med bedst mulig livskvalitet.

I nuværende klinisk praksis behandles ca. 80 % af patienterne (svarende til ca. 215) i 2. linje med en kombination af daratumumab, lenalidomid og dexamethason (DaraLenDex). Denne behandling er dog ikke mulig for patienter, som er behandlet med lenalidomid i 1. linje, og som betragtes som lenalidomid-refraktære. Denne gruppe på ca. 85 patienter behandles i stedet overvejende med en kombination af daratumumab, bortezomib og dexamethason (DaraBorDex). Ligeledes findes en tredje gruppe på ca. 20 patienter, som betragtes som både lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante. Denne gruppe har udviklet betydelig neuropati ved bortezomib-behandling, hvilket begrænser anvendelsen af bortezomib. Denne gruppe behandles i stedet med en kombination af carfilzomib og dexamethason (CarDex) i 2. linje.

### 1.4 Kliniske spørgsmål

IsaCarDex er indiceret til patienter, der tidligere har modtaget en eller flere behandlinger. De fleste af disse patienter vil have fået daratumumab indtil progression som en af deres tidligere behandlinger og dermed være refraktære over for daratumumab. Fagudvalget har opstillet 3 kliniske spørgsmål baseret på fordelingen af behandling i 2. linje(7).

- Hvilken værdi har IsaCarDex sammenlignet med DaraLenDex for patienter med myelomatose, som tidligere har modtaget en behandling?
- Hvilken værdi har IsaCarDex sammenlignet med DaraBorDex for patienter med myelomatose, som tidligere har modtaget en behandling?
- Hvilken værdi har IsaCarDex sammenlignet med CarDex for patienter med myelomatose, som tidligere har modtaget en behandling?

De relevante populationer for denne ansøgning er således:

- Patienter med behandlingskrævende knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst én behandling. (Lenalidomid-naive)
- Patienter med behandlingskrævende knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst én behandling, og som er lenalidomid-refraktære.
- Patienter med behandlingskrævende knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst én behandling, og som er lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante.

Komparatorer og dosering for de tre populationer fremgår af **Tabel 1**, **Tabel 2** og **Tabel 3**.

**Tabel 1: Komparator for patienter som er lenalidomid-naive.**

Patienter som er lenalidomid-naive	
Komparator	Dosering
DaraLenDex (28 dages serier)	Daratumumab: 16 mg/kg i.v. eller 1800 mg s.c. Serie 1-2: Dag 1, 8, 15 og 22 ud af 28. Serie 3-6: Dag 1 og 15 ud af 28. Serie 7 og >: Dag 1 ud af 28.
	Lenalidomid: 25 mg p.o. på dag 1-21 ud af 28 dage i hver serie.
	Dexamethason: 40 mg p.o. på dag 1, 8, 15 og 22 i hver serie.

Note: DaraLenDex, 'Daratumumab, lenalidomid og dexamethason'.

**Tabel 2: Komparator for patienter som er refraktære for lenalidomid.**

Patienter som er lenalidomid-refraktære	
Komparator	Dosering
DaraBorDex (28 dages serier)	Daratumumab: 16 mg/kg i.v. eller 1800 mg s.c. Serie 1-3: Dag 1, 8 og 15 ud af 21 dage. Serie 4-9: Dag 1 ud af 21 dage. Serie 9 og >: Dag 1 ud af 28.
	Bortezomib: 1,3 mg/m <sup>2</sup> s.c. Serie 1-9: Dag 1, 4, 8 og 11 ud af 21 dage.
	Dexamethason: 20 mg p.o. på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 ud af 28 dage.

Note: DaraBorDex, 'Daratumumab, bortezomib og dexamethason'.

**Tabel 3: Komparatorer for patienter som er refraktære for lenalidomid og bortezomib.**

Patienter som er lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante	
Komparator	Dosering
CarDex (28 dages serier)	Carfilzomib: 56 mg/m <sup>2</sup> i.v. på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 i hver serie. Dog 20 mg/m <sup>2</sup> på dag 1 og 2 i serie 1.
	Dexamethason: 20 mg p.o. på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 ud af 28 dage.

Note: CarDex, 'Carfilzomib og dexamethason'.

## 2 Metode

### 2.1 Antagelser og forudsætninger for analysen

Den økonomiske model har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger pr. patient for IsaCarDex sammenlignet med nuværende standardbehandling ved 2. linje behandling af knoglemarvskræft.

Sammenligningen er udarbejdet for de tre separate kliniske spørgsmål, og inkluderer de relevante komparatorer for hvert kliniske spørgsmål som defineret i Medicinrådets protokol.

Effekten af IsaCarDex og CarDex er undersøgt i det randomiserede fase III-forsøg IKEMA, som omfatter patienter med knoglemarvskræft, der har modtaget 1-3 tidligere behandlinger(8). Dette forsøg danner grundlag for sammenligningen efterspurgt i klinisk spørgsmål 3 for den sundhedsøkonomiske model. Derudover anvendes IKEMA, som data grundlag for IsaCarDex i de indirekte analyser.

For sammenligningen defineret i klinisk spørgsmål 1, er en matching-adjusted indirect comparison (MAIC) udført for at estimere den relative effekt imellem IsaCarDex og DaraLenDex. Effekten af DaraLenDex er undersøgt i det randomiserede fase III-forsøg POLLUX, som omfatter patienter med knoglemarvskræft, der har modtaget mindst 1 tidligere behandling(9). Denne analyse er anvendt som datagrundlag for sammenligningen i denne sundhedsøkonomiske model.

For sammenligningen defineret i klinisk spørgsmål 2, er en netværks metaanalyse (NMA) udført for at estimere den relative effekt imellem IsaCarDex og DaraBorDex. Effekten af DaraBorDex er undersøgt i det randomiserede fase III-forsøg CASTOR, som omfatter patienter med knoglemarvskræft, der har modtaget mindst 1 tidligere behandling(10). Denne analyse er anvendt som datagrundlag for sammenligningen i denne sundhedsøkonomiske model.

En detaljeret gennemgang af den kliniske evidens kan findes i afsnit **2.3**.

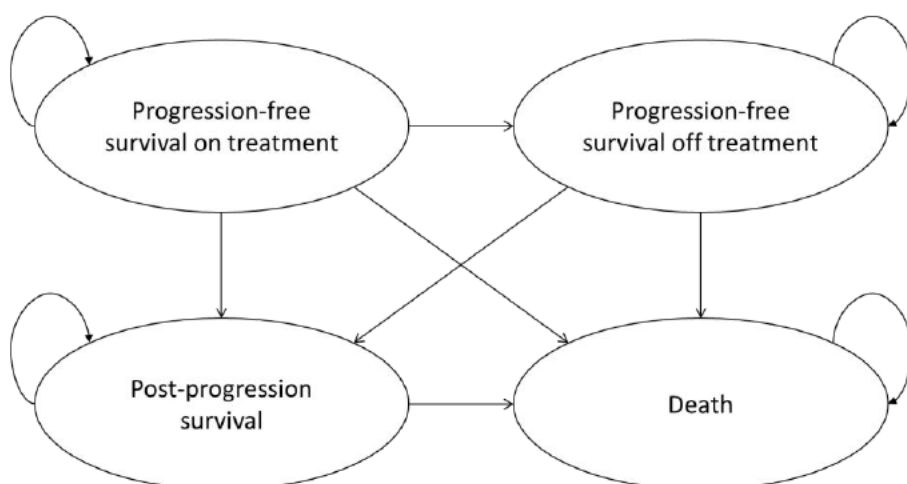
### 2.2 Modelbeskrivelse

#### 2.2.1 Modelstruktur

Modellen er baseret på en partitioned survival (PartSA) modelstruktur. Patienter begynder i helbredsstadiet 'præ-progression på behandling', hvor de modtager behandling med enten IsaCarDex eller den relevante komparator, og er enten stabile eller responderer på behandlingen. Over tid bevæger patienter sig enten til helbredsstadiet 'præ-progression uden behandling', 'post-progression', eller direkte til stadiet 'død', som er det absorberende stadie i modellen. Imens patienterne er i helbredsstadierne 'præ-progression' og 'post-progression' modtager de rutinemæssig pleje, uanset hvilken behandlingsarm de befinder sig i. Ved progression har patienterne mulighed for at modtage efterfølgende behandlingsregimer. Dette inkluderes som en engangsomkostning ved indgangen til stadiet 'post-progression'. Over tid bevæger patienterne i helbredsstadiet 'post-progression' til stadiet 'død', som er defineret vha. samlet overlevelse (OS) kurven.

Andelen af patienter i helbredsstadiet 'præ-progression på behandling' og 'præ-progression uden behandling' reduceres over tid i henhold til de behandlingsspecifikke (tidsvariable) hazard-rater, som patienterne forlader stadiet med, tilsvarende behandlingsvarigheden (TOT) og progressionsfri overlevelse (PFS). Forventede omkostninger udregnes for hver behandlingsarm ved at multiplicere andelen af patienter i stadierne 'præ- og post-progression' med det tilsvarende ressourceforbrug i stadierne (diskonteret over tid). En grafisk illustration af modellen fremgår af **Figur 1**.

**Figur 1: Grafisk illustration af Partitioned Survival Model**



## 2.3 Tilgængelig evidens

### 2.3.1 Klinisk effektivitet

Et systematisk litteraturreview (SLR) blev udarbejdet på baggrund af de relevante komparatorer angivet i protokollen. For interventionen og komparatorerne blev der identificeret tre kliniske studier omhandlende hhv. IsaCarDex og CarDex (n=1), DaraLenDex (n=1), og DaraBorDex (n=1), som rapporterede PFS KM-kurver. Disse studier opsummeres i Tabel 4.

**Tabel 4: Kliniske forsøg inkluderet for efficacy ift. progressionsfri overlevelse**

	IKEMA	POLLUX	CASTOR
<b>Studiedesign</b>	Fase 3, randomiseret, ublindet	Fase 3, randomiseret, ublindet	Fase 3, randomiseret, ublindet
<b>Start</b>	Oktober 2017	Juni 2014	August 2014
<b>Slut</b>	Februar 2023	December 2022	September 2021
<b>Intervention (antal pt.)</b>	IsaCarDex (179)	DaraLenDex (286)	DaraBorDex (251)
<b>Komparator (antal pt.)</b>	CarDex (123)	LenDex (283)	BorDex (247)
<b>Population</b>	≥ 1 tidligere behandlinger, højst 3 tidligere behandlinger	≥ 1 tidligere behandlinger	≥ 1 tidligere behandlinger
<b>Længste opfølgningstid</b>	20.7 mdr.	44.3 mdr.	40.0 mdr.

Note: mdr., måneder; PFS, progressionsfri overlevelse; pt., patienter.

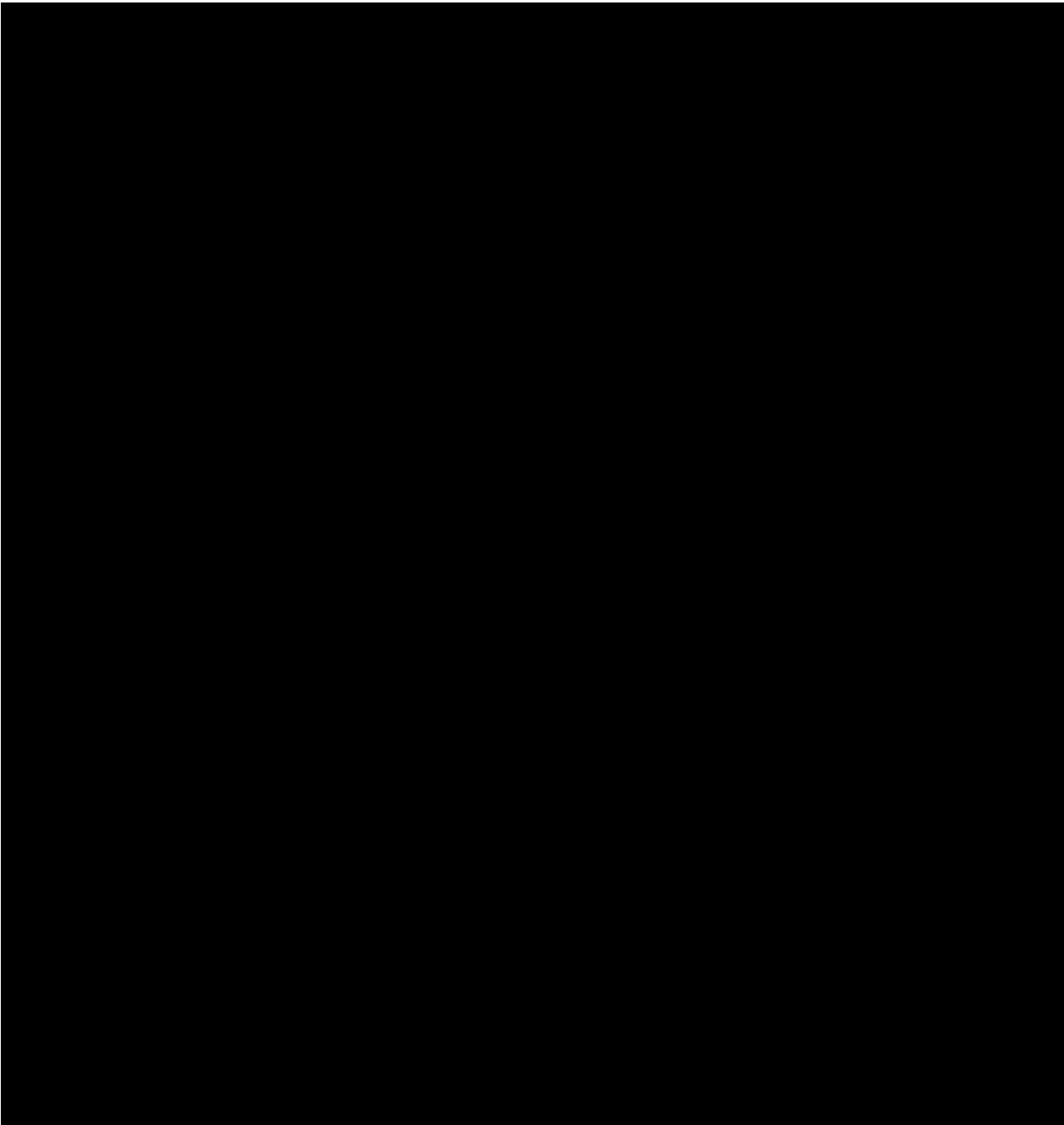
## 2.4 Kliniske data

Eftersom data er højre-censurerede i alle tre studier, er det nødvendigt at ekstrapolere de tilgængelige data indtil alle patienter er progredierede eller døde.

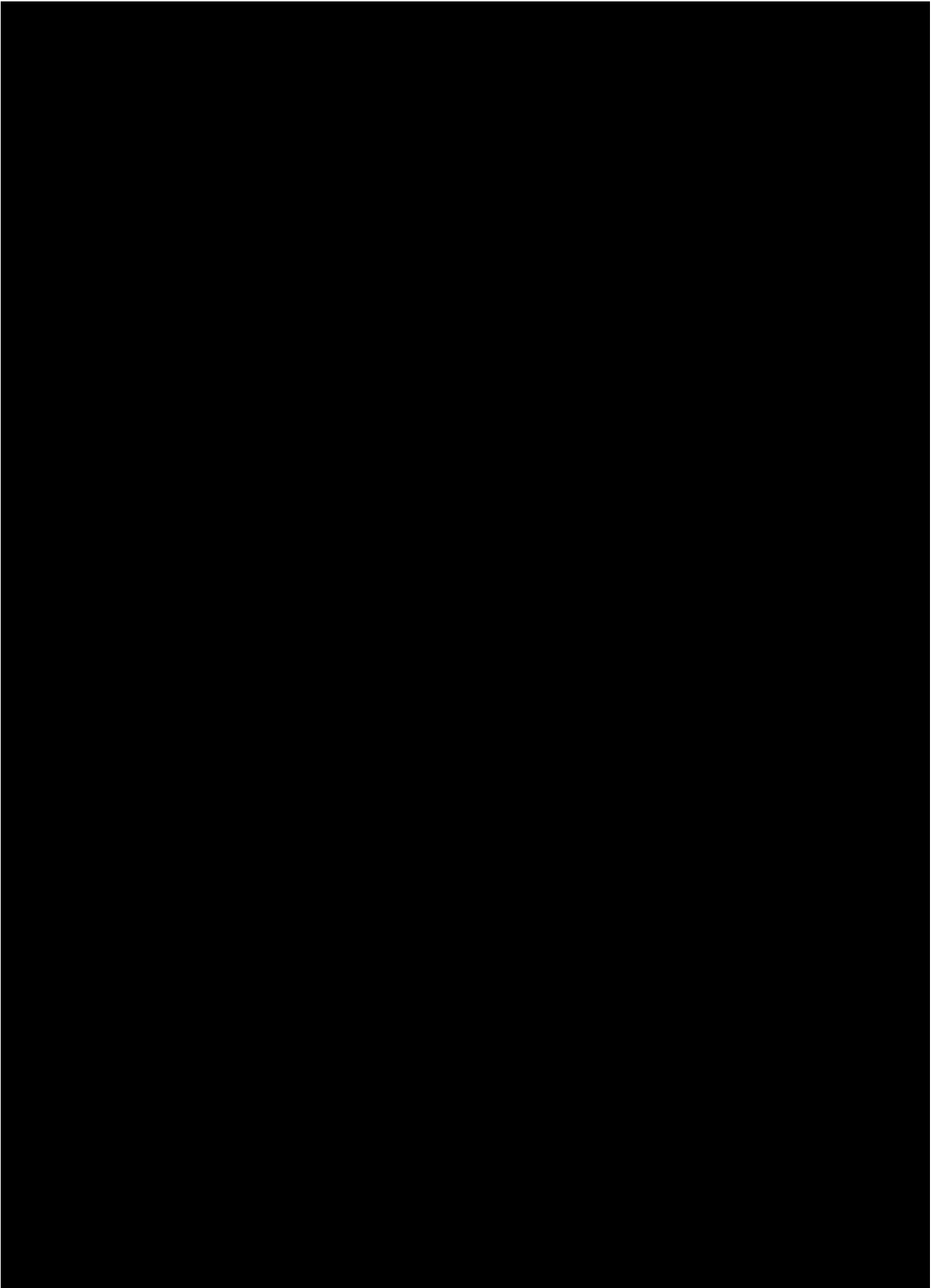
### 2.4.1 IKEMA

#### 2.4.1.1 Samlet overlevelse (OS)

OS-data fra IKEMA anvendes for denne population.



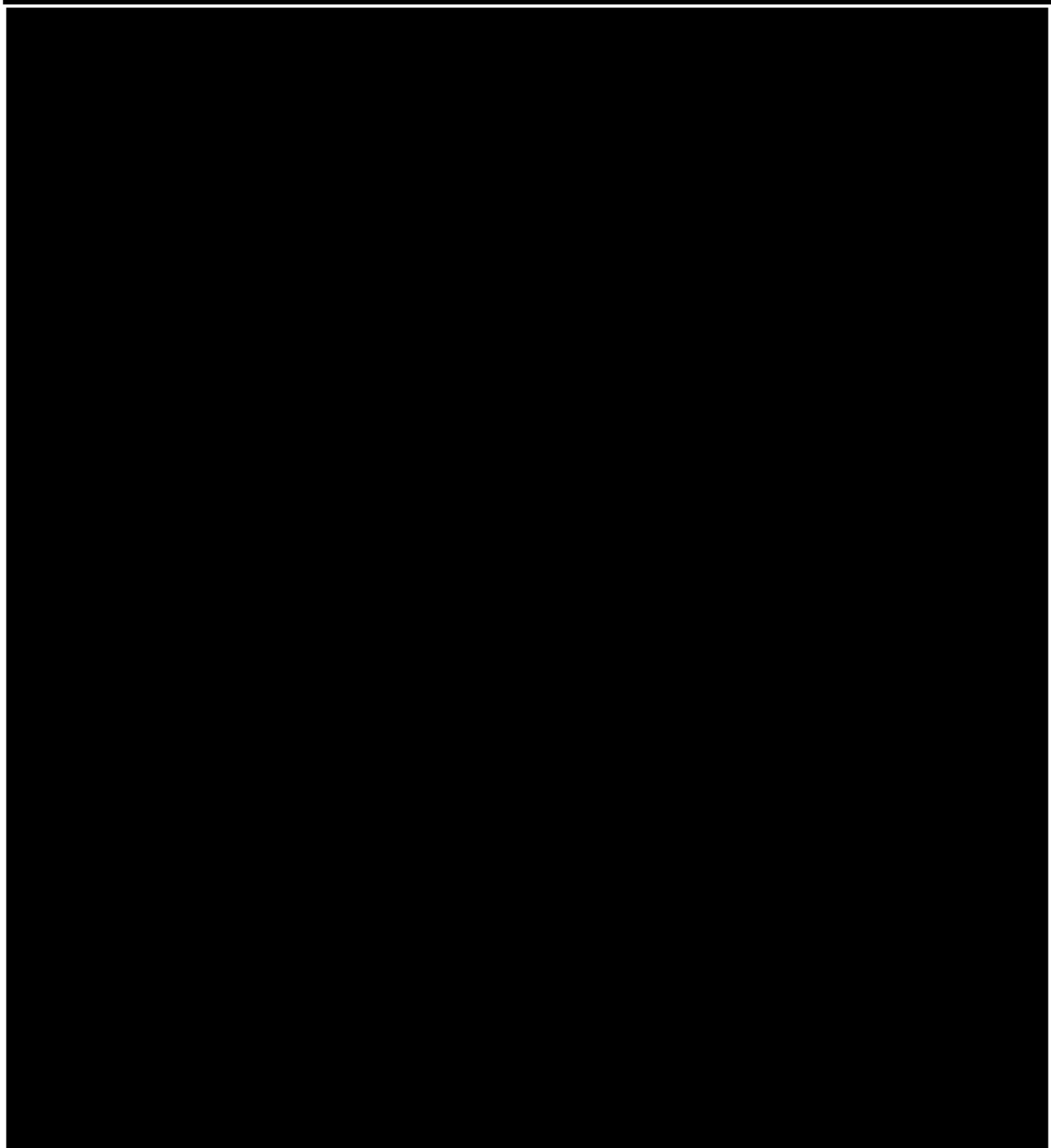
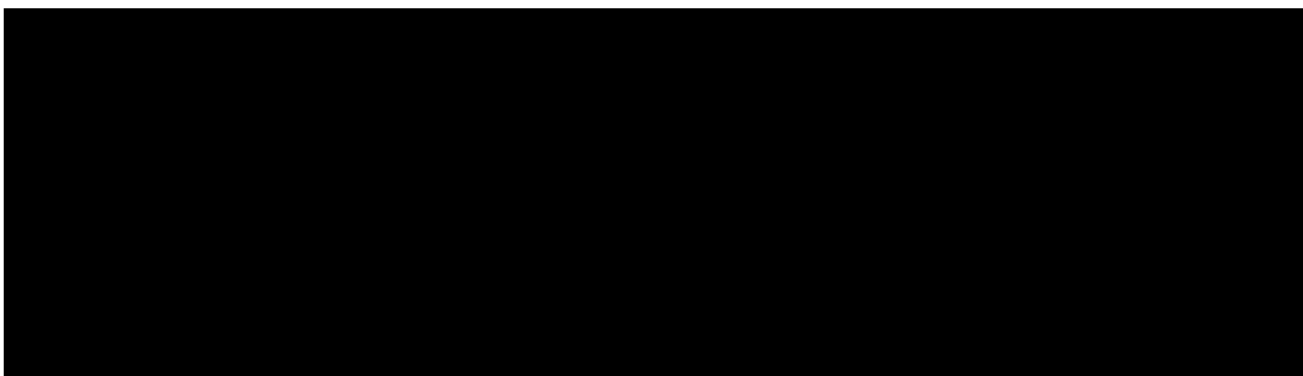
#### 2.4.1.1.1 Valg af parametrisk distribution



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

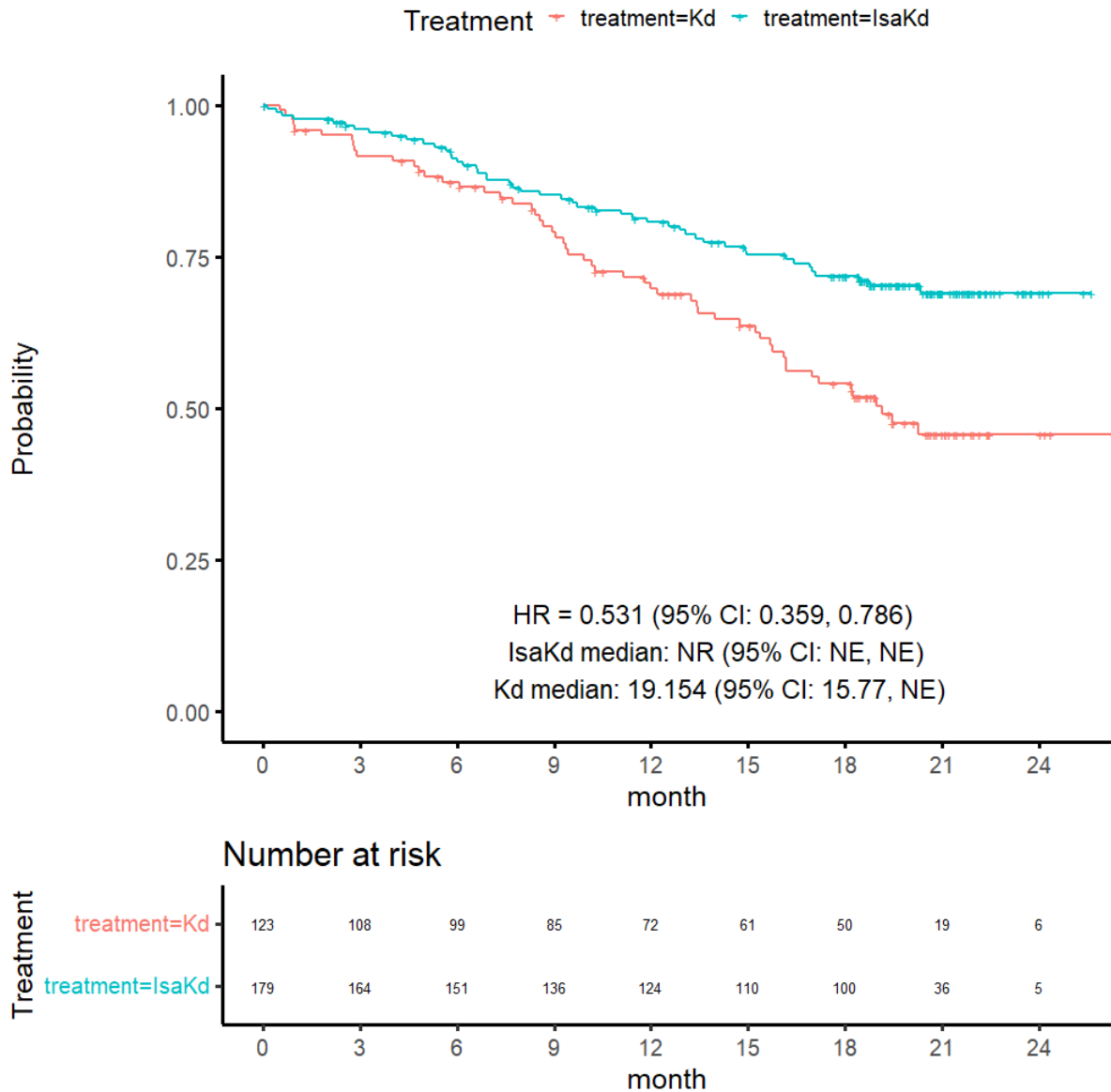




### 2.4.1.2 Progressionsfri overlevelse

PFS-data fra IKEMA anvendes for denne population.

Figur 5: KM PFS for IKEMA studiet



Note: CI 95%, confidence interval 95%; HR, hazard ratio; IsaKd, isatuximab + carfilzomib + dexamethason; Kd, carfilzomib + dexamethasone; NE, not estimated; NR, not reached.

### 2.4.1.2.1 Valg af parametrisk distribution

Tabel 9: Parametrisk distribution anvendt for PFS for IsaCarDex og CarDex

<b>PH-antagelse</b>	PH-antagelse kan ikke afvises, log-kumulativ hazard plot er relativt parallelle, Schoenfeld residual test indikerer ingen signifikant afvigelse fra PH antagelse.  Individuel modellering er dog foretrukket, i det dette ikke kræver at PH-antagelsen er opfyldt
<b>Valgt distribution - IsaCarDex</b>	Exponentiel
AIC-rang	Første
BIC-rang	Første
<b>Valgt distribution - CarDex</b>	Exponentiel
AIC-rang	Fjerde (de bedste fire ligger inden for en numerisk forskel på 1.2 – i.e. svag evidens for betydende forskel i fit)
BIC-rang	Første
<b>Visuel inspektion</b>	Godt visuelt fit til de observerede KM data
<b>Klinisk plausibilitet</b>	Selvom der ikke er nogen eksterne data til rådighed for at validere de langsigtede fremskrivninger, giver distributionen fremskrivning af PFS for IsaCarDex, der ca. 35% ved fem år og under 5% ved 15 år, hvilket virker realistisk i betragtning af prognosen for 2. linje patienter.
<b>Kommentar</b>	Giver fremskrivninger der er "middle of range" af estimerne fra alle distributionerne, som ikke genererer urealistiske fremskrivninge (log-normal og log-logistic generer urealistiske haler)

### Test af proportional hazards (PH)

Hazard rates, Schoenfeld residualer transformation diagnostics, og treatment effect diagnostics for PFS for 2L+-patienter i IKEMA rapporteres i **Appendix A: PH test**.

Visuel inspektion af log-kumulativ hazard plottet for PFS viser at kurverne relativt stabile og hazard for IsaCarDex er lavere end den af CarDex i hele opfølgingsperioden. Testen for linearitet af Schoenfeld residualer er ikke statistisk signifikant ( $p=0.152$ ), hvilket indikerer at PH-antagelse ikke kan afvises.

En PH modelleringstilgang er ikke anvendt i modellen, i det dette ikke kræver at PH-antagelsen er opfyldt. Derfor modelleres PFS for IsaCarDex og CarDex armene individuelt i modellen.

Det er dog en mulighed for at tillægge PH-antagelsen i modellen. HR for IsaCarDex vs. CarDex er estimeret gennem cox regression med en enkelt kovariat for behandling. HR fremgår af **Tabel 10**.

Tabel 10: Hazard Ratio for IsaCarDex vs. CarDex for PFS

Parameter	HR	95%CI L	95%CI Ø
Behandling	0.531	0.359	0.786

### Goodness of fit

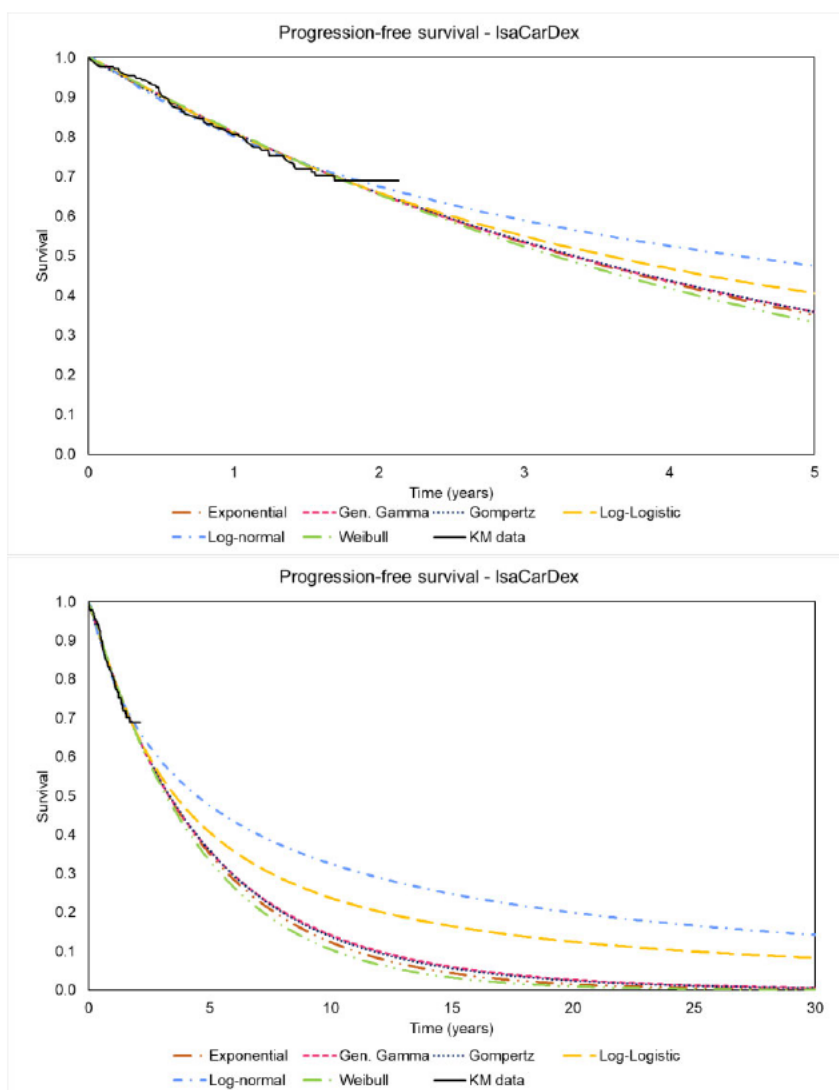
Eftersom både IsaCarDex og CarDex modelleres individuelt, så testes alle standard parametriske funktioner mhp. deres statistiske fit til det observerede PFS studiedata fra IKEMA. Dette illustreres i

**Tabel 11.** Alle distributionerne har relativt godt fit til KM-distributionen. Exponential funktionen har det bedste statistiske fits, når både AIC og BIC vurderes for både IsaCarDex og CarDex armen. Exponential funktionen er valgt i base-casen, eftersom denne resulterer i "middle of range" af de realistiske langtidsestimater (log-logistic og log-normal generer urealistiske langtidsekstrapoleringer for begge arme) (se **Figur 6** og **Figur 7**). Exponential funktionen er ligeledes anvendt i Medicinrådets vurdering af EloPomDex til 3L+ behandling af knoglemarvskræft (11).

**Tabel 11: Statistisk fit (AIC og BIC) for de parametriske funktioner til observeret IsaCarDex PFS-data**

Distribution	AIC	BIC
Exponential	486.589	489.777
Log-Logistic	488.491	494.865
Lognormal	488.588	494.962
Weibull	488.229	494.604
Gompertz	490.756	497.131
Gen. Gamma	488.506	494.881

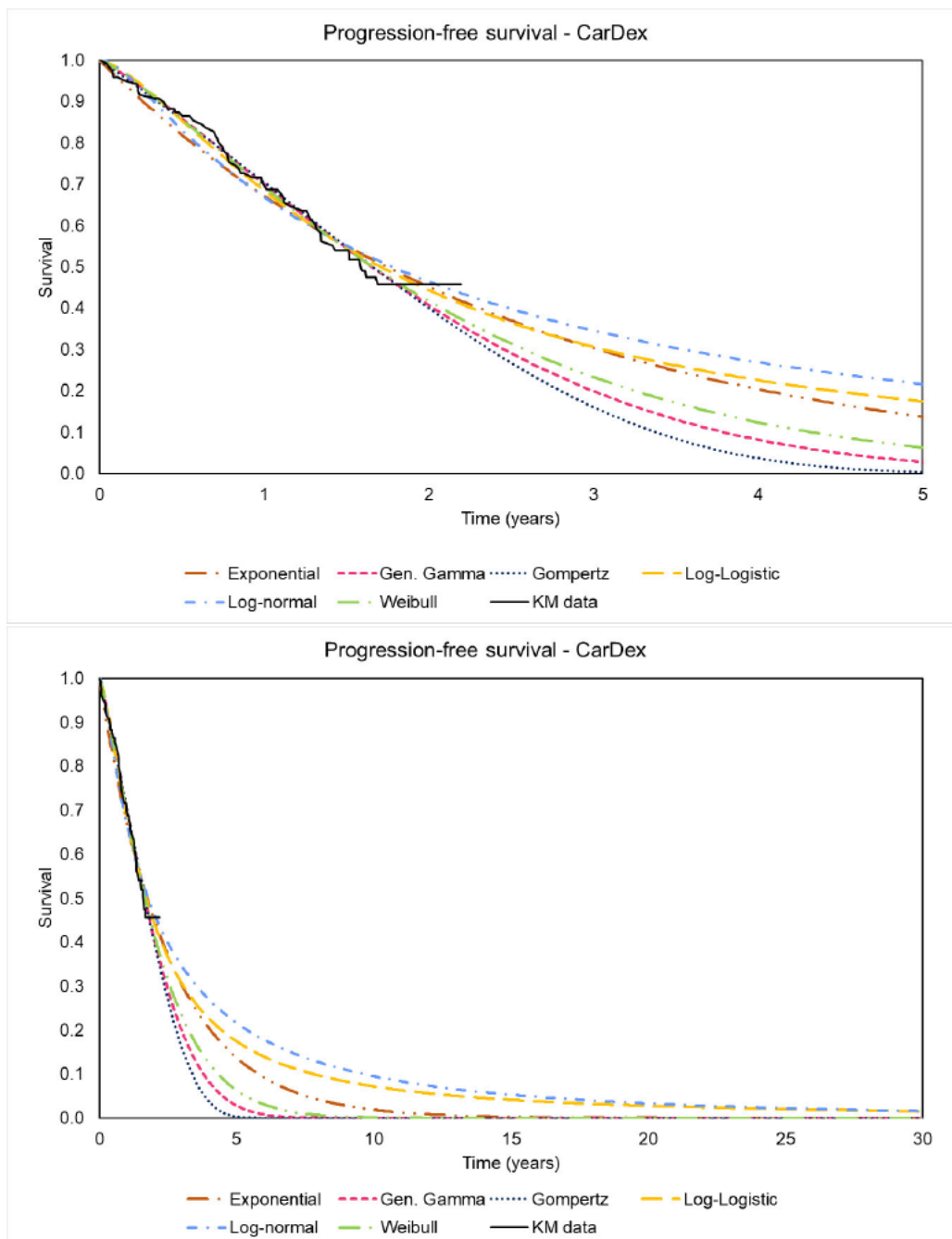
**Figur 6: Visuelt fit for de parametriske funktioner, henholdsvis over 5 og 30 år – IsaCarDex - PFS**



Tabel 12: Statistisk fit (AIC og BIC) for de parametriske funktioner til observeret CarDex PFS-data

Distribution	AIC	BIC
Exponential	486.822	489.634
Log-Logistic	485.877	491.501
Lognormal	485.674	491.299
Weibull	486.985	492.610
Gompertz	490.674	496.298
Gen. Gamma	485.602	491.227

Figur 7: Visuelt fit for de parametriske funktioner, henholdsvis over 5 og 30 år – CarDex - PFS



### 2.4.1.3 Behandlingsvarighed

Behandling af IsaCarDex og CarDex gives indtil progression eller uacceptabel toksicitet. Derfor anvendes PFS On TRT (PFS minus frafald) fra IKEMA til at ekstrapolere behandlingsvarigheden for IsaCarDex og CarDex, da dette mest præcist afspejler den reelle behandlingsvarighed.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

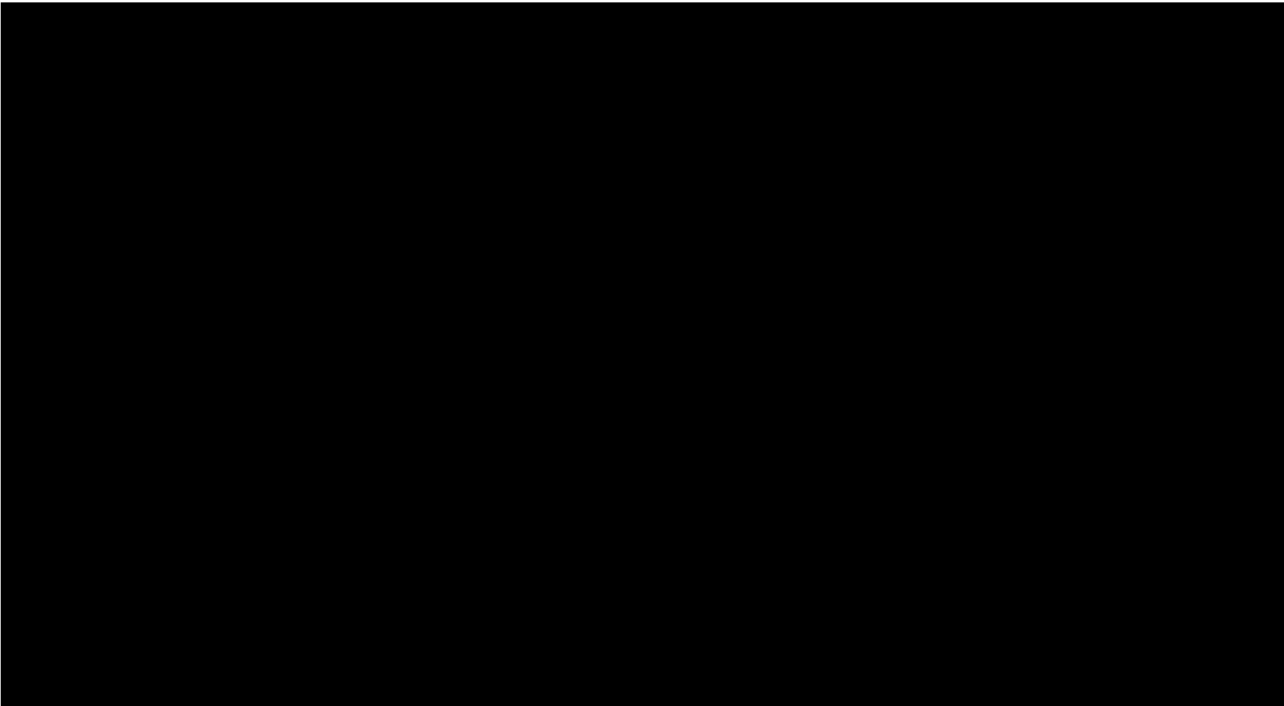
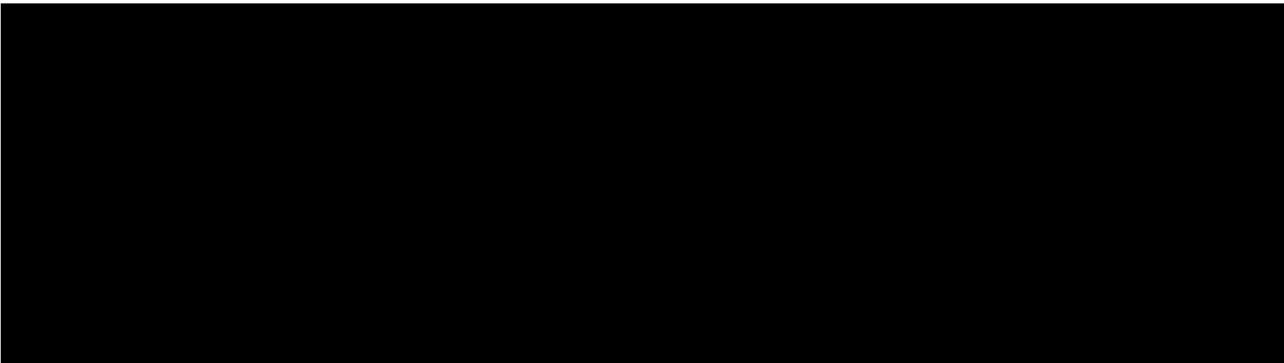
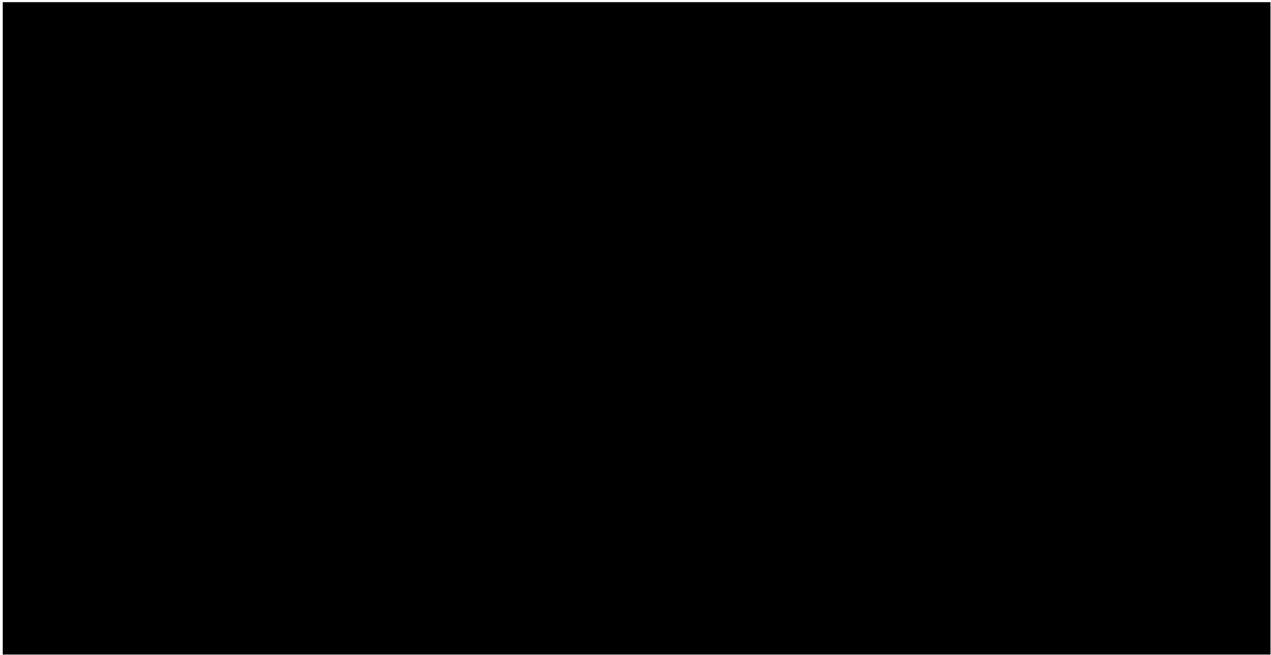
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





## 2.4.2 Komparatorer, der ikke er inkluderet i IKEMA

### 2.4.2.1 Indirekte analyser

I mangel på anden data anvendes ITT data fra IKEMA for denne population for IsaCarDex og CarDex jf. Tabel 10. Der er udført justerede indirekte analyser for IsaCarDex vs. hhv. DaraBorDex og DaraLenDex.

I sammenligningen imellem IsaCarDex vs. DaraBorDex er der blevet udført en proportional hazards netværks meta-analyse (NMA) til at estimere den relative behandlingseffekt på PFS og OS.

Evidensnetværket og metode for denne NMA er rapporteret i [REDACTED], samt i den kliniske del af denne Medicinrådsansøgning ansøgning og dets tilhørende appendix. HR estimeret for DaraBorDex fremgår i [REDACTED]

I det DaraLenDex ikke kunne kobles på evidensnetværket i NMAen, er der for sammenligningen imellem IsaCarDex vs. DaraLenDex (POLLUX) blevet udført en matching-adjusted indirect analysis (MAIC) til at estimere den relative behandlingseffekt på PFS og OS. Der blev identificeret vigtige forskelle imellem de to studier, derfor er et antal patienter i IKEMA blevet ekskluderet for at simulere inklusionskriterierne i POLLUX og dermed opnå den bedste sammenligning. Derefter, er patient karakteristika imellem IKEMA og POLLUX blevet matchet ved at vægte individuelle patienter i IKEMA datasættet. Efter denne matching, er en HR estimeret med en Cox proportional hazards model med det vægtede IPD fra IKEMA og pseudo IPD fra POLLUX. Den indirekte analyse imod DaraLenDex er rapporteret i detaljer i **Appendix C: MAIC vs. DaraLenDex**, samt i den kliniske del af denne Medicinrådsansøgning ansøgning. HR estimeret for DaraLenDex fremgår i [REDACTED]

#### 2.4.2.2 Behandlingsvarighed for komparatorer, der ikke er inkluderet i IKEMA

Behandlingsvarighed er for DaraBorDex og DaraLenDex estimeret efter samme metode som redegjort for i afsnit 2.4.1.3. I mangel på anden data antages behandlingslængden for DaraBorDex og DaraLenDex at være lig PFS i base-casen. Denne tilgang er også anvendt for CarDex og PomBorDex i Medicinrådets vurdering af EloPomDex til 3L+ behandling af knoglemarvskræft (11). Eftersom det teoretisk er muligt, at der er forskel mellem PFS og behandlingslængden for DaraBorDex og DaraLenDex, er der inkluderet et scenarie i modellen, hvor HR for DaraBorDex og DaraLenDex antages at være gældende for PFS On TRT. Således modelleres behandlingsvarighed for DaraBorDex og DaraLenDex i dette scenarie som en funktion af behandlingsvarigheden af IsaCarDex med brug af HR for PFS. Denne tilgang er dog ikke anvendt som base-case, eftersom der ikke er data til at understøtte dette.

#### 2.4.3 Utsigtede hændelser

De utsigtede hændelser, der er taget i betragtning i denne analyse, er utsigtede hændelser af grad 3+ i hvilken som helst af behandlingsarmene (se Tabel 9).

For IsaCarDex og CarDex er rater af grad 3+ utsigtede hændelser baseret på IKEMA. For DaraBorDex er rater baseret på CASTOR, og for DaraLenDex er rater baseret på POLLUX.

Eftersom raterne for DaraBorDex og DaraLenDex er taget fra andre studier end IKEMA er estimaterne ikke nødvendigvis sammenlignelige, og bør tolkes med forsigtighed. Raterne for utsigtede hændelser for patienter fremgår af Tabel 19.

**Tabel 19 Rater for utsigtede hændelser af grad 3+**

	IKEMA		CASTOR	POLLUX
	IsaCarDex	CarDex	DaraBorDex	DaraLenDex
Hypertension	20.00%	19.70%	6.60%	6.60%
Dyspnø	5.00%	0.80%	3.70%	4.20%
Insomni	5.00%	2.50%	0.80%	1.40%
Pneumoni	21.00%	12.30%	9.90%	12.00%
Trombocytopeni	30.00%	8.20%	45.70%	13.80%
Neutropeni	19.00%	0.00%	13.60%	54.10%
Anæmi	22.00%	0.00%	15.20%	15.50%
Lymfopeni	0.00%	0.00%	9.90%	5.30%
Træthed	3.00%	0.80%	4.90%	6.40%
Perifer sensorisk neuropati	0.00%	0.00%	4.50%	0.00%
Diarre	3.00%	2.50%	3.70%	7.10%
Reaktion efter infusion	0.60%	0.00%	8.60%	0.60%*

\* Hændelsesrate ikke rapporteret, og rate af IsaCarDex-arm antaget i stedet.

## 2.5 Perspektiv

Analysen er udarbejdet ud fra et begrænset samfundsperspektiv i Danmark i overensstemmelse med Medicinrådets Metodevejledning (1). Alle omkostninger direkte relateret til behandlingen samt ikke-medicinske omkostninger (dvs. transport og ventetid) er inkluderet i analysen. Indirekte omkostninger såsom omkostninger til produktivitet er ikke inkluderet.

## 2.6 Tidshorisont og modelcyklusvarighed

En tidshorisont på 10 år er anvendt i base-case analysen. Alternative tidshorisonter er undersøgt ved forskellige scenarieanalyser.

En cykluslængde på én uge er anvendt i den økonomiske model, eftersom dette afspejler doseringshyppigheden for hovedparten af lægemidlerne. Modellen inkluderer ikke 'half-cycle correction', da modelcyklusserne er tilstrækkeligt korte.

## 2.7 Diskonteringsrate

Diskontering er anvendt for at tage højde for præferencer for proksimale gevinster. En årlig diskonteringsrate på 3.5% indtil år 35, hvorefter en rate på 2.5% er anvendt i modellen i overensstemmelse med Medicinrådets Metodevejledning og Finansministeriets rapportering af den samfundsøkonomiske diskontereingsrente(1,12). Omkostninger angives i 2021 danske kroner (DKK).

## 2.8 Ressourceforbrug og omkostninger

Kun direkte omkostninger er inkluderet i analysen. Omkostningerne er stratificeret i henhold til præ- og post-progressionsomkostninger. Omkostninger relateret til præ-progression omfatter lægemiddelomkostninger (indkøbs-, administrations- og monitoreringsomkostninger), omkostninger forbundet med rutinemæssig pleje, omkostninger til utilsigtede hændelser, samt transport- og patientomkostninger. Omkostninger relateret til post-progression omfatter omkostninger relateret til efterfølgende behandlingslinjer, samt omkostninger forbundet med rutinemæssig pleje.

### 2.8.1 Omkostninger relateret til interventionen og komparatorer

#### 2.8.1.1 Lægemiddelomkostninger

Pakningspriser og enhedsomkostninger for de inkluderede lægemidler er opsummeret i **Tabel 13**. Priser er hentet fra Lægemiddelstyrelsen (medicinpriser.dk)(13), og pakningen med den laveste samlede pris per enhed er valgt for hvert produkt. Lægemidlerne doseres jf. doseringsskema præsenteret i Medicinrådets protokol(7). De inkluderede enhedspriser fremgår af **Tabel 20**.

Modellen inkluderer relativ dosisintensitet samt lægemiddelspild i base-casen. Den relative dosisintensitet for hvert behandlingsregime fremgår af **Tabel 21**. Lægemiddelspild er estimeret ved at afrunde til nærmeste hele hætteglas/pakning.

Patientvægt og overfladeareal er baseret på baggrundsnotatet for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft v. 1.2, 2020. Dvs. en gennemsnitsvægt på 73,4 kg og et overfladeareal på 1,84 m<sup>2</sup>(4).

I det Medicinrådets protokol foreskriver at daratumumab kan administreres både intravenøst og subkutan, tillader modellen at brugeren kan definere andelen af patienter, der vil modtage intravenøst eller subkutan administration af daratumumab. I base-casen antages det at 95% af patienterne i daratumumab-regimerne vil få lægemidlet via subkutan injektion og de resterende 5% vil få lægemidlet via intravenøs infusion. Denne andel kan ændres på 'Dashboard'-arket for hhv. DaraLenDex og DaraBorDex.

Tabel 20: Lægemiddelpriser, AIP

Lægemidler	Styrke	Pakningsstørrelse	Pakningspris (DKK)
Isatuximab	100 mg	1 stk.	4,165.98
	500 mg	1 stk.	20,825.03
Carfilzomib	10 mg	1 stk.	1,406.74
	30 mg	1 stk.	4,220.23
	60 mg	1 stk.	8,440.47
Dexamethason	40 mg	10 stk.	1.490,00
Daratumumab i.v.	100 mg	1 stk.	3,311.47
	400 mg	1 stk.	12,967.06
Daratumumab s.c.	1800 mg	1 stk.	38,901.18
Bortezomib	4 mg	1 stk.	1,940.00
Lenalidomid	25 mg	21 stk.	39,824.68

Note: DKK, Danske kroner; mg, Milligram; Stk., Styk.

Kilde: [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk), tilgået d. 18/06/2021

Tabel 21: Relativ dosisintensitet af de inkluderede regimer

Regimen	Lægemidler	RDI (%)	Kilde
IsaCarDex	Isatuximab		IKEMA clinical study report
	Carfilzomib		
	Dexamethason		
CarDex	Carfilzomib		IKEMA clinical study report
	Dexamethason		
DaraBorDex	Daratumumab	99.20	RDI for daratumumab og bortezomib baseret på Palumbo et al., (CASTOR)(10)
	Bortezomib	86.50	
	Dexamethason	100.00	
DaraLenDex	Daratumumab	99.20	RDI for lenalidomid baseret på Dimopoulos et al., (POLLUX)(9)
	Lenalidomid	100.00	
	Dexamethason	100.00	

Note: RDI, relativ dosisintensitet.

### 2.8.1.2 Administrationsomkostninger

Administrationsomkostninger forbundet med lægemiddelindgivelse er estimeret på baggrund af det totale antal administrationer, der er forbundet med hvert behandlingsregime, jf. Medicinrådets protokol(7), samt de dertilhørende enhedsomkostninger. Enhedsomkostninger for administration ved intravenøs infusion og injektion er estimeret ved brug af interaktiv DRG 2021 i henhold til Medicinrådets metodevejledning (1). Diagnosen knoglemarvskræft er koblet med hhv. procedurekoden BWAA62 'Mediceringivning ved intravenøs infusion' og BWAA3 'Mediceringivning ved injektion'. Dette returnerer koden 17MA98:" MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år" for begge procedurer. Enhedsomkostninger for administration og udlevering fremgår af Tabel 22.

**Tabel 22: Enhedsomkostninger for lægemiddeladministration**

Behandling	Enhedsomkostning per besøg (DKK)	Kode	Kilde
Mediceringivning ved intravenøs infusion	3,235	17MA98 MC17	DRG 2021
Mediceringivning ved injektion	3,235	17MA98 MC17	DRG 2021

Note: DKK, danske kroner; DRG, Diagnose Relaterede Grupper.

## 2.8.2 Omkostninger til rutinemæssig pleje

### 2.8.2.1 Monitoreringsomkostninger

Monitoreringsomkostninger forbundet med lægemiddelbehandling antages at være omfattet af DRG-taksterne for administration.

For patienter, som er stoppet i behandling, både patienter som endnu ikke er progredierede (PFS Off TRT) og patienter som er progredierede (PPS), estimeres monitoreringsomkostningerne på baggrund af de forventede antal besøg på ambulatoriet relateret til monitorering samt enhedsomkostningerne for de test der udføres. Det antages, at patienter besøger ambulatoriet 1 gang månedligt, og at besøget omfatter 20 minutters lægesamtale samt blodprøver. Enhedsomkostningen for lægesamtalen er baseret på den gennemsnitlige timeomkostning for en overlæge i henhold til metoden beskrevet i Medicinrådet – "Værdisætning af enhedsomkostninger" (14). De biokemiske tests er baseret på Rigshospitalets metodeliste samt kliniske retningslinjerne for 'Diagnostik og opfølgning af myelomatose' (15,16). Monitoreringsomkostningerne tillægges udelukkende hver behandlingsarm mens patienten er i lægemiddelbehandling. Enhedsomkostningerne fremgår af Tabel 23 og Tabel 24.

**Tabel 23: Enhedsomkostninger for monitorering, PFS Off TRT & PPS**

Ressource	Ugentlige besøg	Enhedsomkostning per ressource (DKK)	Kilde
Lægesamtale	0.25	438.67	Medicinrådet – Værdisætning af enhedsomkostninger (20 minutters samtale antages)
Blodprøver	0.25	31.00	B-hæmoglobin - Rigshospitalets metodeliste 2021(15)
Parakliniske prøver	0.25	397.00	Se Tabel 24 – Rigshospitalets metodeliste 2021(15)
<b>Total ugentlig omkostning per ugentlig cyklus</b>		<b>216.67</b>	

**Tabel 24: Enhedsomkostninger af blodprøver**

Blodprøve	Enhedsomkostning per besøg (DKK)	Reference
-----------	----------------------------------	-----------

CREACLEA	79.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=4012">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=4012</a>
ASAT	24.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=3994">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=3994</a>
ALAT	24.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=5701">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=5701</a>
Bilirubin	24.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=3996">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=3996</a>
SOMAT	172.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=6765">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=6765</a>
Leukocyttype	15.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=5705">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=5705</a>
Leukocytal	0.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=2649">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=2649</a>
HB + THROM	31.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=2403">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=2403</a>
NA	14.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=5242">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=5242</a>
K	14.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=2426">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=2426</a>
Serum frie lette kappa kæder	154.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=3881">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=3881</a>
Serum frie lette lambda kæder	154.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=3882">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=3882</a>
IgG	24.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=6761">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=6761</a>
P-Folat	87.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=4055">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=4055</a>
P-Haptoglobin	24.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=4063">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=4063</a>
IgM	24.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=6771">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=6771</a>
IgA	24.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=6762">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=6762</a>
Calcium	24.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=5247">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=5247</a>
Vitamin B12	79.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=5188">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=5188</a>
Ferritin	81.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=4054">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=4054</a>
Albumin	53.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=6948">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=6948</a>
beta-2-Mikroglobulin	153.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=5197">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=5197</a>
LDH	24.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=3890">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=3890</a>
Basisk fosfatase	24.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=3995">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=3995</a>
C-reaktivt protein	24.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=4303">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=4303</a>
M-komponent	214.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=2485">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=2485</a>
U-protein	24.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=5302">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=5302</a>
ProBNP	125.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=4105">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=4105</a>
Kreatinin	24.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=5285">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=5285</a>
Karbamid	24.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=3923">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=3923</a>
Urat	24.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=5304">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=5304</a>
Reticulocytal	37.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=6779">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=6779</a>
APTT	18.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=5414">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=5414</a>
Faktor II+VII+X	11.00 kr.	<a href="https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=5415">https://labportal.rh.dk/LabPortal.asp?Mode=View&amp;Id=5415</a>
<b>Total</b>	<b>1,851.00 kr.</b>	

### 2.8.3 Omkostninger til utilsigtede hændelser

En beskrivelse af de inkluderede utilsigtede hændelser i modellen og de dertilhørende frekvenser er præsenteret i sektion 2.4.3. Alle enhedsomkostninger er hentet fra DRG 2021. Eftersom der kun er inkluderet bivirkninger af grad 3+ i analysen, antages det, at hovedparten af bivirkningerne kræver indlæggelse jf. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)(17). For nogle utilsigtede hændelser er gennemsnittet af den ambulante og indlagte takst anvendt. Enhedsomkostningen for hver utilsigtet hændelse er multipliceret med den tilsvarende hændelsesrate per behandlingsarm. De vægtede gennemsnitsomkostninger for utilsigtede hændelser er anvendt i den første cyklus i modellen for hver behandlingsarm, hvilket er en generelt accepteret tilgang, eftersom tilgangen reducerer modelkompleksiteten, undgår antagelser ift. hvornår bivirkningerne opstår, og fordi utilsigtede hændelser oftest opstår i starten af behandlingen. Enhedsomkostninger for utilsigtede hændelser fremgår af Tabel 25.

Tabel 25 Enhedsomkostninger for utilsigtede hændelser

Utilsigtet hændelse	Enhedsomkostning (DKK)	Kilde
Hypertension	1,153	DRG 2021, 05MA98: MDC05 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: D1109: Essentiel hypertension
Dyspnø	1,732	DRG 2021, 04MA98: MDC04 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DR060: Dyspnø
Insomni	2,116	DRG 2021, 19MA98: MDC19 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DF5100: Søvnløshed UNS
Pneumoni	1,732	DRG 2021, 04MA98: MDC04 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DJ189: Pneumoni UNS
Trombocytopeni	3,114	DRG 2021, 16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DD696: Trombocytopeni UNS
Neutropeni	3,114	DRG 2021, 16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DD709: Neutropeni UNS
Anæmi	3,114	DRG 2021, 16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DD592: Hæmolytisk ikke-autoimmun anæmi forårsaget af lægemiddel
Lymfopeni	3,114	DRG 2021, 16MA10: Øvrige sygdomme i blod og bloddannende organer, Diagnosis: DD728D: Lymfopeni
Træthed	3,987	DRG 2021, 23MA03: Symptomer og fund, u. kompl. bidiag., Diagnosis: DR539A: Udmattelse
Perifer sensorisk neuropati	3,353	DRG 2021, 01MA98: MDC01 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DG900: Idiopatisk perifer autonom neuropati
Diarre	5,130	DRG 2021, 06MA11: Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag., Diagnosis: DK529B: Ikke-infektøs diaré UNS
Reaktion efter infusion	3,114	DRG 2021, 16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DT808: Anden komplikation efter infusion, transfusion eller injektion

**CTCAE definition:** "Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL" **Grade 4** Life-threatening consequences; urgent intervention indicated, **Grade 5** Death related to AE"(17).



## 2.8.4 Patient- og transportomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af antallet af besøg i forbindelse med administration af behandlingen samt monitorering, som beskrevet i afsnit 2.8.1.2 og 2.8.2.1.

Enhedsomkostningen per patient time er baseret på Medicinrådets Værdisætning af Enhedsomkostninger, og takseres til 179 kr. Transportomkostninger er takseret til 98.56 kr. per besøg i henhold til Medicinrådets Værdisætning af Enhedsomkostninger.

Enhedsomkostninger relateret til patient- og transportomkostninger er præsenteret i **Tabel 26**.

Tidsforbruget forbundet med intravenøs administration af lægemidlerne er estimeret baseret på de enkelte lægemidlers produkt resuméer(18,19).

Tidsforbruget forbundet med en subkutan lægemiddeladministration var antaget til at vare 15 min., dette var tillagt de behandlingsregimer, der indeholdt et subkulant administreret lægemiddel.

Tidsforbruget forbundet med administration af lægemidlerne fremgår af **Tabel 27**.

**Tabel 26: Enhedsomkostninger relateret til patient- og transportomkostninger**

Behandling	Enhedsomkostning (DKK)	Kilde
Patientomkostninger per time	179.00	Medicinrådets enhedsomkostninger
Transportomkostninger per besøg	98.56	Medicinrådets enhedsomkostninger

Note: DKK, Danske kroner.

**Tabel 27: Tidsforbrug i forbindelse med administration**

Behandling	Tidsforbrug per administration	Note
Isatuximab	120 min.	SmPC, 120 min antaget for administration af Isatuximab (18)
Bortezomib	15 min.	15 min. antaget for administration af subkulant bortezomib
Carfilzomib	15 min.	15 min. antaget for administration af subkulant carfilzomib
Daratumumab IV	180 min	SmPC, 180 min antaget for alle administrationer af Daratumumab IV (19)
Daratumumab SC	15 min	15 min. antaget for administration af subkulant daratumumab

Note: IV, Intravenøs administration; min., minutter; SC, Subkutan administration; SmPC, Produkt resumé.

Enhedsomkostninger i forbindelse med monitorering i PFS Off TRT og PPS stadierne er estimeret på baggrund af frekvensen af besøgene angivet i afsnit 2.8.2.1 Det antages, at en patient bruger en time sammenlagt per besøg. Patient- og transportomkostninger i forbindelse med monitorering i PFS Off TRT og PPS fremgår af **Tabel 28**.

**Tabel 28: Patient- og transportomkostninger, PFS Off TRT & PPS**

Ressource	Ugentlige besøg	Tidsforbrug (timer)	Enhedsomkostning (DKK)
Lægesamtale	0.25	0.50	179
Blodprøver	0.25	0.25	179
Parakliniske prøver	0.25	0.25	179
Transport	0.25	-	98.56
<b>Total ugentlig omkostning per ugentlig cyklus</b>		<b>69.39</b>	

### 2.8.5 Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer

Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer inkluderes i modellen som en engangsomkostning, når patienter progredierer. Omkostningen omfatter lægemiddelomkostninger, og administrationsomkostninger.

I base-casen inkluderes omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer. Her anvendes andelen af efterfølgende behandlinger observeret, for henholdsvis IsaCarDex og CarDex, i IKEMA. Fordelingen fra IKEMA er anvendt eftersom denne har direkte betydning for OS-estimerne observeret i IKEMA, og således OS-estimerne anvendt i vurderingen af den kliniske merværdi af IsaCarDex sammenlignet med IKEMA. Fordelingen fremgår af **Tabel 29**.

Dog er CarDex, PomDex og PomBorDex inkluderet som muligheder for efterfølgende behandling i modellen. Disse kan anvendes ved at ændre fordelingen af efterfølgende behandlingsregimer i modellen. Modellen tillader at skifte imellem data fra IKEMA og antaget dansk klinisk praksis baseret på behandlingsvejledningen for knoglemarvskræft(4).

**Tabel 29: Fordelingen af efterfølgende behandlingsregimer anvendt i modellen**

Behandling efter progression	Andel af patienter der modtager efterfølgende behandlingslinjer			
	IsaCarDex	CarDex	DaraBorDex*	DaraLenDex*
Bortezomib	6.15%	7.32%	6.15%	6.15%
Cyclophosphamide	11.73%	9.76%	11.73%	11.73%
Daratumumab	5.59%	20.33%	5.59%	5.59%
Dexamethasone	21.23%	34.96%	21.23%	21.23%
Lenalidomide	10.61%	18.70%	10.61%	10.61%
Melphalan	3.91%	4.88%	3.91%	3.91%
Doxorubicin	13.41%	17.07%	13.41%	13.41%
Pomalidomide	1.68%	4.88%	1.68%	1.68%
CarDex	0%	0%	0%	0%
PomDex	0%	0%	0%	0%
PomBorDex	0%	0%	0%	0%

Note: \*Grundet mangel på data for DaraBorDex og DaraLenDex, antages disse patienter at modtage den samme efterfølgende behandling som IsaCarDex armen i IKEMA datasættet.

Lægemiddelpriserne for de efterfølgende behandlingsregimer, som ikke i forvejen er redegjort for i **Tabel 20**, fremgår af **Tabel 30**.

**Tabel 30: Lægemiddelpriser for efterfølgende behandlingsregimer, AIP**

Lægemidler	Styrke	Pakningsstørrelse	Pakningspris (DKK)
Doxorubicin	2 mg/mL	100 mL	360.00
Cyclophosphamid	50 mg	100 stk.	907.64
Pomalidomid	4 mg	14 stk.	38,004.04
	4 mg	21 stk.	57,006.06
Melphalan	2 mg	25 stk.	540.98

Note: DKK, Danske kroner; mg, Milligram; mL, milliliter; Stk., Styk.

Kilde: [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk), tilgået d. 18/06/2021

Den gennemsnitlige behandlingslængde for alle efterfølgende behandlingslinjer antages at være lig median på 9 måneder (39 uger) observeret i Kumar et al.(20).

Dosering for de efterfølgende behandlingsregimer er baseret på de respektive lægemidlers SmPC. Lægemiddelmkostninger, og administrationsomkostninger er udregnet efter samme fremgangsmåde som beskrevet i afsnit 2.8.1. Samlede lægemiddel-, og administrationsomkostninger for efterfølgende behandlingslinjer, baseret på fordelingen angivet i Tabel 29, fremgår af Tabel 31.

**Tabel 31: Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer**

Ressource	IsaCarDex	CarDex	DaraBorDex	DaraLenDex
Efterfølgende behandling (lægemiddel- og administrationsomkostninger) (DKK)	114,161.50	284,143.40	114,161.50	114,161.50

Note: DKK, Danske kroner.

## 2.8.6 Opsummering af base-case

Base-case-scenariet er opsummeret i **Tabel 32**.

**Tabel 32: Opsummering af centrale base-case parametre for de to populationer**

Parameter	Input
Intervention	IsaCarDex
Komparatorer	CarDex DaraBorDex DaraLenDex
Modeltype	Partitioned survival model
Tidshorisont	10 år
Diskonteringsrate	3.5%
Perspektiv	Begrænset samfundsperspektiv
Inkluderede lægemiddelomkostninger	Lægemedler Administration Monitorering Patienttid og transport
Cykluslængde	1 uge
Half-cycle correction	Nej
Klinisk data	IKEMA, NMA vs. DaraBorDex, MAIC vs. DaraLenDex
Behandlingsvarighed	Exponentiel distribution
PFS	Exponentiel distribution
OS	Weibull distribution
Dosering	Som angivet i protokol
Spild inkluderet	Ja
Efterfølgende behandlingslinje inkluderet	Ja jf. fordeling i IKEMA
Håndtering af usikkerhed	Scenarieanalyser

Note: CarDex, carfilzomib + dexamethason; DaraBorDex, daratumumab + bortezomib + dexamethason; DaraLenDex, daratumumab + lenalidomid + dexamethason; IsaCarDex, isatuximab + carfilzomib + dexametason; MAIC, Matching adjusted indirect analysis; NMA, Netværksmeta-analyse; OS, samlet overlevelse; PFS, Progressionsfri overlevelse.

## 2.8.7 Opsummering af levetid i stadier

Lægemeddel	TOT (år)	PFS (år)	OS (år)
IsaCarDex	2.45	3.81	5.09
CarDex	1.49	2.33	4.62
DaraBorDex	3.58	3.58	4.98
DaraLenDex	2.03	2.03	3.27

Note: OS, samlet overlevelse; PFS, progressionsfri overlevelse; TOT, behandlingsvarighed;

## 2.8.8 Følsomheds- og scenarieanalyser

### 2.8.8.1 Scenarieanalyser

Alternative scenarier er testet for at vurdere usikkerheden med hensyn til de strukturelle og metodologiske antagelser.

**Tabel 33** angiver alle de undersøgte scenarier og de respektive distributioner.

**Tabel 33: Scenarieanalyser**

Nummer	Scenarie	Undersøgt værdi
1	Distribution IsaCarDex TOT	Exponential
2	Distribution IsaCarDex TOT	Generalized Gamma
3	Distribution IsaCarDex TOT	Gompertz
4	Distribution IsaCarDex TOT	Log-logistic
5	Distribution IsaCarDex TOT	Log-normal
6	Distribution IsaCarDex TOT	Weibull
7	Distribution IsaCarDex PFS	Exponential
8	Distribution IsaCarDex PFS	Generalized Gamma
9	Distribution IsaCarDex PFS	Gompertz
10	Distribution IsaCarDex PFS	Log-logistic
11	Distribution IsaCarDex PFS	Log-normal
12	Distribution IsaCarDex PFS	Weibull
13	Distribution IsaCarDex OS	Exponential
14	Distribution IsaCarDex OS	Generalized Gamma
15	Distribution IsaCarDex OS	Gompertz
16	Distribution IsaCarDex OS	Log-logistic
17	Distribution IsaCarDex OS	Log-normal
18	Distribution IsaCarDex OS	Weibull
19	PH antagelse for TOT CarDex	Ja
20	PH antagelse for PFS CarDex	Ja
21	PH antagelse for OS CarDex	Ja
22	Eksklusiv efterfølgende behandlingslinjer	Nej
23	Ekskluder spild	Nej
24	Tidshorisont	5 år
25	Tidshorisont	10 år
26	Tidshorisont	15 år
27	Tidshorisont	20 år

Note: CarDex, carfilzomib + dexamethason; OS, samlet overlevelse PFS, Progressionfri overlevelse; PH, Proportional hazard.

## 3 Resultater

### 3.1 Base case resultater

#### 3.1.1 Klinisk spørgsmål 1

Modellens base-case for IsaCarDex vs. DaraLenDex resulterer i forventede gennemsnitlige meromkostninger på 2,500,296 DKK. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af omkostningerne forbundet med behandling med IsaCarDex, eftersom regimet forlænger PFS og dermed også tiden i behandling. En opsummering af omkostningselementerne er præsenteret i **Tabel 34**.

**Tabel 34: Resultater af base-casen: Diskonterede omkostninger samt diskonterede inkrementelle omkostninger for IsaCarDex vs. DaraLenDex, klinisk spørgsmål 1, lenalidomid-naive patienter**

Element	IsaCarDex	DaraLenDex	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	4,397,825 DKK	2,464,657 DKK	1,933,168 DKK
Administrationsomkostninger	620,846 DKK	115,664 DKK	505,182 DKK
Omkostninger til utilsigtede hændelser	3,290 DKK	3,787 DKK	-497 DKK
Monitoreringsomkostninger	79,834 DKK	37,704 DKK	42,130 DKK
Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer	90,948 DKK	107,249 DKK	-16,302 DKK
Patient- og transportomkostninger	47,188 DKK	10,573 DKK	36,615 DKK
<b>Omkostninger total</b>	<b>5,239,930 DKK</b>	<b>2,739,634 DKK</b>	<b>2,500,296 DKK</b>

Note: DaraLenDex, daratumumab + lenalidomid + dexamethason; DKK, Danske kroner; IsaCarDex, isatuximab + carfilzomib + dexamethason.

#### 3.1.2 Klinisk spørgsmål 2

Modellens base-case for IsaCarDex vs. DaraBorDex resulterer i forventede gennemsnitlige meromkostninger på 2,618,118 DKK. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af omkostningerne forbundet med behandling med IsaCarDex. En opsummering af omkostningselementerne er præsenteret i **Tabel 35**.

**Tabel 35: Resultater af base-casen: Diskonterede omkostninger samt diskonterede inkrementelle omkostninger for IsaCarDex vs. DaraBorDex, klinisk spørgsmål 2, lenalidomid-refraktære patienter**

Element	IsaCarDex	DaraBorDex	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	4,397,825 DKK	2,208,729 DKK	2,189,095 DKK
Administrationsomkostninger	620,846 DKK	257,409 DKK	363,437 DKK
Omkostninger til utilsigtede hændelser	3,290 DKK	3,761 DKK	-471 DKK
Monitoreringsomkostninger	79,834 DKK	42,353 DKK	37,481 DKK
Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer	90,948 DKK	93,764 DKK	-2,816 DKK
Patient- og transportomkostninger	47,188 DKK	15,796 DKK	31,392 DKK
<b>Omkostninger total</b>	<b>5,239,930 DKK</b>	<b>2,621,812 DKK</b>	<b>2,618,118 DKK</b>

Note: DaraBorDex, daratumumab + bortezomib + dexamethason; DKK, Danske kroner; IsaCarDex, isatuximab + carfilzomib + dexamethason.

### 3.1.3 Klinisk spørgsmål 3

Modellens base-case for IsaCarDex vs. CarDex resulterer i forventede gennemsnitlige meromkostninger på 2,998,090 DKK. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af omkostningerne forbundet med behandling med IsaCarDex. Eftersom isatuximab gives i tillæg til CarDex og forbedrer prognosen vil meromkostningerne altid være betydeligt højere end CarDex alene. Hvis lægemiddelomkostningerne til isatuximab sættes til 0 kr. så vil IsaCarDex stadig være forbundet med meromkostninger på ca. 1,066,000 DKK i 2L sammenlignet med CarDex. En opsummering af omkostningselementerne er præsenteret i **Tabel 36**.

**Tabel 36: Resultater af base-casen: Diskonterede omkostninger samt diskonterede inkrementelle omkostninger for IsaCarDex vs. DaraBorDex, klinisk spørgsmål 3, lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante patienter**

Element	IsaCarDex	CarDex	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	4,397,825 DKK	1,487,400 DKK	2,910,424 DKK
Administrationsomkostninger	620,846 DKK	376,915 DKK	243,931 DKK
Omkostninger til utilsigtede hændelser	3,290 DKK	922 DKK	2,367 DKK
Monitoreringsomkostninger	79,834 DKK	94,721 DKK	-14,887 DKK
Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer	90,948 DKK	262,119 DKK	-171,172 DKK
Patient- og transportomkostninger	47,188 DKK	19,761 DKK	27,427 DKK
<b>Omkostninger total</b>	<b>5,239,930 DKK</b>	<b>2,241,840 DKK</b>	<b>2,998,090 DKK</b>

Note: CarDex, carfilzomib + dexamethason; DKK, Danske kroner; IsaCarDex, isatuximab + carfilzomib + dexamethason.

## 3.2 Scenarieanalyser

Resultaterne af scenarieanalyserne illustreres i **Tabel 37** viser, at scenarierne, hvor hhv. Log-normal-distributionen anvendes for behandlingsvarighed, resulterer i de højeste inkrementelle omkostninger, mens scenariet hvor tidshorizonten reduceres til 5 år resulterer i de laveste inkrementelle omkostninger.

**Tabel 37: Resultater af scenarieanalyserne**

Scenarier	IsaCarDex Totale omkostninger (DKK)	Vs. CarDex Inkrementelle omkostninger (DKK)	Vs. DaraBorDex Inkrementelle omkostninger (DKK)	Vs. DaraLenDex Inkrementelle omkostninger (DKK)
<b>Base-case</b>	<b>5,239,930 kr.</b>	<b>2,241,840 kr.</b>	<b>2,621,812 kr.</b>	<b>2,739,634 kr.</b>
Behandlingsvarighed Exponential - IsaCarDex	5,239,930 kr.	2,998,090 kr.	2,618,118 kr.	2,500,296 kr.
Behandlingsvarighed Generalized Gamma - IsaCarDex	5,822,352 kr.	3,580,512 kr.	3,200,540 kr.	3,082,718 kr.
Behandlingsvarighed Gompertz - IsaCarDex	5,767,939 kr.	3,526,100 kr.	3,146,127 kr.	3,028,305 kr.
Behandlingsvarighed Log-logistic - IsaCarDex	6,239,037 kr.	3,997,197 kr.	3,617,225 kr.	3,499,402 kr.
Behandlingsvarighed Log-normal - IsaCarDex	6,613,652 kr.	4,371,813 kr.	3,991,841 kr.	3,874,018 kr.
Behandlingsvarighed Weibull - IsaCarDex	5,153,314 kr.	2,911,474 kr.	2,531,502 kr.	2,413,679 kr.
PFS Exponential - IsaCarDex	5,239,930 kr.	2,998,090 kr.	2,618,118 kr.	2,500,296 kr.
PFS Generalized Gamma - IsaCarDex	5,238,186 kr.	2,996,346 kr.	2,584,883 kr.	2,467,373 kr.
PFS Gompertz - IsaCarDex	5,238,538 kr.	2,996,698 kr.	2,589,617 kr.	2,473,547 kr.
PFS Log-logistic - IsaCarDex	5,228,881 kr.	2,987,041 kr.	2,404,203 kr.	2,271,311 kr.
PFS Log-normal - IsaCarDex	5,219,905 kr.	2,978,066 kr.	2,195,859 kr.	1,967,397 kr.
PFS Weibull - IsaCarDex	5,241,905 kr.	3,000,066 kr.	2,669,754 kr.	2,547,961 kr.
OS Exponential - IsaCarDex	5,248,029 kr.	3,006,189 kr.	2,618,066 kr.	2,501,572 kr.
OS Generalized Gamma - IsaCarDex	5,216,145 kr.	2,974,306 kr.	2,648,421 kr.	2,502,154 kr.
OS Gompertz - IsaCarDex	5,199,471 kr.	2,957,631 kr.	2,718,602 kr.	2,523,434 kr.
OS Log-logistic - IsaCarDex	5,253,089 kr.	3,011,249 kr.	2,618,025 kr.	2,502,208 kr.
OS Log-normal - IsaCarDex	5,268,676 kr.	3,026,837 kr.	2,617,748 kr.	2,501,183 kr.
OS Weibull - IsaCarDex	5,239,930 kr.	2,998,090 kr.	2,618,118 kr.	2,500,296 kr.



Scenarier	IsaCarDex	Vs. CarDex	Vs. DaraBorDex	Vs. DaraLenDex
	Totale omkostninger (DKK)	Inkrementelle omkostninger (DKK)	Inkrementelle omkostninger (DKK)	Inkrementelle omkostninger (DKK)
PH-antagelse for behandlingsvarighed anvendt - CarDex	5,239,930 kr.	2,998,090 kr.	2,618,118 kr.	2,500,296 kr.
PH-antagelse for PFS anvendt - CarDex	5,239,930 kr.	2,998,090 kr.	2,618,118 kr.	2,500,296 kr.
PH-antagelse for OS anvendt - CarDex	5,239,930 kr.	2,998,090 kr.	2,618,118 kr.	2,500,296 kr.
Ekskludering af efterfølgende behandlingslinjer	5,148,982 kr.	3,169,262 kr.	2,620,934 kr.	2,516,597 kr.
Ekskluder spild	5,146,368 kr.	2,923,689 kr.	2,563,460 kr.	2,419,502 kr.
Tidshorisont 5 år	4,605,210 kr.	2,490,510 kr.	2,442,376 kr.	2,050,913 kr.
Tidshorisont 10 år	5,239,930 kr.	2,998,090 kr.	2,618,118 kr.	2,500,296 kr.
Tidshorisont 15 år	5,340,183 kr.	3,079,468 kr.	2,588,451 kr.	2,583,455 kr.
Tidshorisont 20 år	5,359,765 kr.	3,094,282 kr.	2,571,856 kr.	2,601,333 kr.

Note: CarDex, carfilzomib + dexamethason; DKK, Danske kroner; OS, samlet overlevelse; PFS, Progressionfri overlevelse; PH, Proportional hazard.

## 4 Budgetkonsekvensanalyse

### 4.1 Metode

Der er udarbejdet en simpel budgetkonsekvensanalyse, hvor de regionale omkostninger i det nuværende scenarie sammenlignes med de regionale omkostninger i scenariet hvor IsaCarDex anbefales som mulig standardbehandling. Budgetkonsekvenserne opgøres per år over 5 år, og der anvendes ikke-diskonterede værdier. Der er i modellen opstillet en budgetkonsekvensanalyse for hvert af tre kliniske spørgsmål.

#### 4.1.1 Patientantal

I modellens anvendes patientantallet estimeret i Medicinrådets protokol for IsaCarDex.

Her fremgår det at 2. linje population udgøres af 320 nye patienter hvert år. Af disse patienter, vil 80% af patienterne være lenalidomid-naïve, svarende til 256 nye patienter hvert år. 15% af patienterne er lenalidomid-refraktære, svarende til 48 nye patienter. De resterende 5% af patienterne vil være både lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante, svarende til 16 nye patienter. Denne inddeling er svarende til populationerne defineret i de tre kliniske spørgsmål.

**Tabel 38: Årlige patient antal anvendt i de 3 budgetkonsekvensanalyser**

Klinisk spørgsmål	Årlige patient antal
Klinisk spørgsmål 1 – lenalidomid-naïve patienter	256 patienter
Klinisk spørgsmål 2 – lenalidomid-refraktære patienter	48 patienter
Klinisk spørgsmål 3 – lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante patienter	16 patienter
<b>Samlede antal patienter årligt</b>	<b>320 patienter</b>

#### 4.1.2 Markedsandele og patient antal

##### 4.1.2.1 Klinisk spørgsmål 1 – lenalidomid-naïve patienter

Markedsandelene for denne population i scenariet uden anbefaling antages at udgøres 100% af DaraLenDex. I scenariet hvor IsaCarDex anbefales, antages det, at IsaCarDex ikke erstatte DaraLenDex i klinisk praksis.

**Tabel 39: Markedsandele anvendt i budgetkonsekvensanalysen for klinisk spørgsmål 1 – lenalidomid-naïve patienter**

Behandling	Uden anbefaling af IsaCarDex					Med anbefaling af IsaCarDex				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
IsaCarDex	0%	0%	0%	0%	0%	10%	10%	10%	10%	10%
DaraLenDex	100%	100%	100%	100%	100%	90%	90%	90%	90%	90%

Note: DaraLenDex, daratumumab + lenalidomid + dexamethason; IsaCarDex, isatuximab + carfilzomib + dexamethasone.

**Tabel 40: Antal nye patienter per år anvendt i budgetkonsekvensanalysen for klinisk spørgsmål 1 – lenalidomid-naïve patienter**

Behandling	Uden anbefaling af IsaCarDex					Med anbefaling af IsaCarDex				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
IsaCarDex	0	0	0	0	0	26	26	26	26	26

Uden anbefaling af IsaCarDex						Med anbefaling af IsaCarDex				
Behandling	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
DaraLenDex	256	256	256	256	256	230	230	230	230	230

Note: DaraLenDex, daratumumab + lenalidomid + dexamethason; IsaCarDex, isatuximab + carfilzomib + dexamethason.

#### 4.1.2.2 Klinisk spørgsmål 2 – lenalidomid-refraktære patienter

Markedsandelene for denne population i scenariet uden anbefaling antages at udgøres 100% af DaraBorDex. I scenariet hvor IsaCarDex anbefales, antages det, at IsaCarDex gradvist erstatter DaraBorDex i klinisk praksis.

**Tabel 41: Markedsandele anvendt i budgetkonsekvensanalysen for klinisk spørgsmål 2 – lenalidomid-refraktære patienter**

Uden anbefaling af IsaCarDex						Med anbefaling af IsaCarDex				
Behandling	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
IsaCarDex	0%	0%	0%	0%	0%	50%	60%	70%	80%	90%
DaraBorDex	100%	100%	100%	100%	100%	50%	40%	30%	20%	10%

Note: DaraBorDex, daratumumab + bortezomib + dexamethason; IsaCarDex, isatuximab + carfilzomib + dexamethason.

**Tabel 42: Antal nye patienter per år anvendt i budgetkonsekvensanalysen for klinisk spørgsmål 2 – lenalidomid-refraktære patienter**

Uden anbefaling af IsaCarDex						Med anbefaling af IsaCarDex				
Behandling	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
IsaCarDex	0	0	0	0	0	24	29	34	38	43
DaraBorDex	48	48	48	48	48	24	19	14	10	5

Note: DaraBorDex, daratumumab + bortezomib + dexamethason; IsaCarDex, isatuximab + carfilzomib + dexamethason.

#### 4.1.2.3 Klinisk spørgsmål 3 – lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante patienter

Markedsandelene for denne population i scenariet uden anbefaling antages at udgøres 100% af CarDex. I scenariet hvor IsaCarDex anbefales, antages det, at IsaCarDex erstatter CarDex.

**Tabel 43: Markedsandele anvendt i budgetkonsekvensanalysen for klinisk spørgsmål 3 – lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante patienter**

Uden anbefaling af IsaCarDex						Med anbefaling af IsaCarDex				
Behandling	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
IsaCarDex	0%	0%	0%	0%	0%	100%	100%	100%	100%	100%
CarDex	100%	100%	100%	100%	100%	0%	0%	0%	0%	0%

Note: CarDex, carfilzomib + dexamethason; IsaCarDex, isatuximab + carfilzomib + dexamethason.

**Tabel 44: Markedsandele anvendt i budgetkonsekvensanalysen for klinisk spørgsmål 3 – lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante patienter**

Uden anbefaling af IsaCarDex						Med anbefaling af IsaCarDex				
Behandling	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
IsaCarDex	0	0	0	0	0	16	16	16	16	16
CarDex	16	16	16	16	16	0	0	0	0	0

Note: CarDex, carfilzomib + dexamethason; IsaCarDex, isatuximab + carfilzomib + dexamethason.

### 4.1.3 Omkostninger

Omkostningsanalysen er delvist indlejret i budgetkonsekvensanalysen og omkostningerne baseres på de parametriske kurver i omkostningsanalysen. Budgetkonsekvensanalysen inkluderer således de samme omkostninger, der inkluderes i omkostningsanalysen på nær patient- og transportomkostninger. Modellen anvender ikke-diskonterede omkostninger.

## 4.2 Resultater

### 4.2.1 Klinisk spørgsmål 1 – lenalidomid-naïve patienter

På AIP-niveau er de estimerede budgetkonsekvenser ved anbefaling af IsaCarDex ca. 12 mio. DKK i år 1, og ca. 55 mio. DKK kr. i år 5 for ca. 26 årlige patienter på IsaCarDex.

**Tabel 45 Resultater: Estimerede budgetkonsekvenser per år over de næste fem år (DKK), lenalidomid-naïve patienter**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	342,656,029	486,799,302	578,176,207	636,169,005	673,023,446
Anbefales ikke	354,662,729	514,516,573	617,683,657	684,443,565	727,774,677
<b>Totale budgetkonsekvenser (DKK)</b>	<b>12,006,700</b>	<b>27,717,271</b>	<b>39,507,450</b>	<b>48,274,560</b>	<b>54,751,231</b>

### 4.2.2 Klinisk spørgsmål 2 – lenalidomid-refraktære patienter

På AIP-niveau er de estimerede budgetkonsekvenser ved anbefaling af IsaCarDex som mulig standardbehandling ca. 19 mio. DKK i år 1, og ca. 93 mio. DKK kr. i år 5.

**Tabel 46 Resultater: Estimerede budgetkonsekvenser per år over de næste fem år (DKK), lenalidomid-refraktære patienter**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	49,378,557	69,058,218	84,802,546	97,401,386	107,507,208
Anbefales ikke	68,069,563	109,889,686	144,800,382	174,523,988	200,343,393
<b>Totale budgetkonsekvenser (DKK)</b>	<b>18,691,005</b>	<b>40,831,468</b>	<b>59,997,836</b>	<b>77,122,602</b>	<b>92,836,184</b>

### 4.2.3 Klinisk spørgsmål 3 – lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante patienter

På AIP-niveau er de estimerede budgetkonsekvenser ved anbefaling af IsaCarDex som mulig standardbehandling ca. 12 mio. DKK i år 1, og ca. 42 mio. DKK kr. i år 5.

**Tabel 47 Resultater: Estimerede budgetkonsekvenser per år over de næste fem år (DKK), lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante patienter**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	16,498,131	25,362,033	30,286,705	33,078,216	34,701,570
Anbefales ikke	28,920,189	47,748,250	60,828,169	69,932,163	76,283,485
<b>Totale budgetkonsekvenser (DKK)</b>	<b>12,422,058</b>	<b>22,386,217</b>	<b>30,541,465</b>	<b>36,853,947</b>	<b>41,581,915</b>

## 5 Diskussion og konklusion

Behandling med IsaCarDex er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med DaraLenDex for patientpopulationen, som er lenalidomid-naïve. Modellen estimerer de forventede gennemsnitlige meromkostninger til at være 2,500,296 DKK over en 10-årig tidshorisont. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af omkostningerne forbundet med behandling med IsaCarDex, eftersom regimet forlænger PFS og dermed også tiden i behandling. De lave omkostninger af komparator regimet fører naturligt til øget budgetkonsekvenser ved en anbefaling af IsaCarDex for population defineret i klinisk spørgsmål 1.

Behandling med IsaCarDex er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med DaraBorDex for patientpopulationen, som er lenalidomid-refraktære. Modellen estimerer de forventede gennemsnitlige meromkostninger til at være 2,618,118 DKK over en 10-årig tidshorisont. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af omkostningerne forbundet med behandling med IsaCarDex. De øgede inkrementelle omkostninger fører til øget budgetkonsekvenser ved en anbefaling af IsaCarDex i population defineret til klinisk spørgsmål 2.

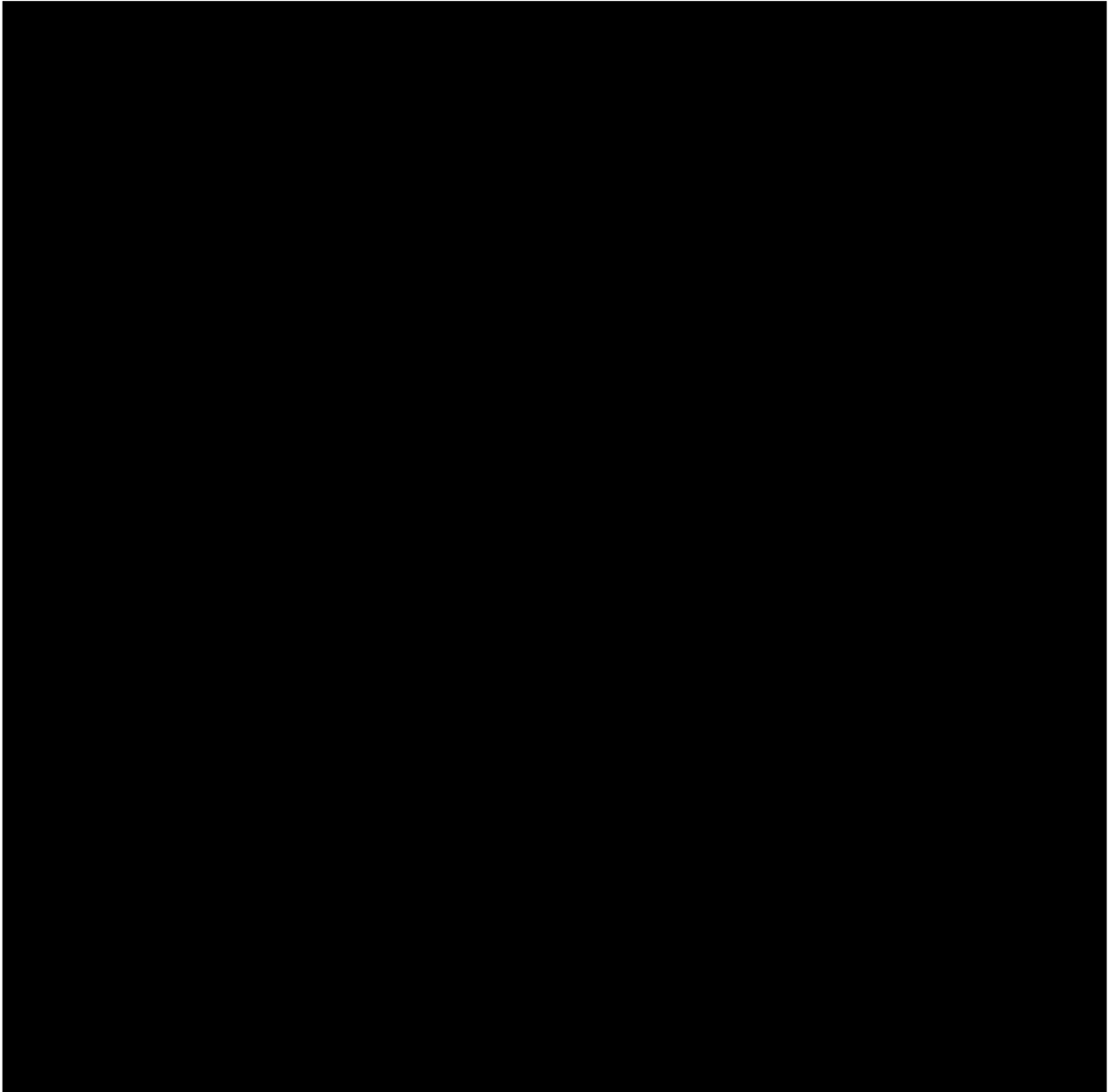
Behandling med IsaCarDex er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med CarDex for patientpopulationen, som er lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante. Modellen estimerer de forventede gennemsnitlige meromkostninger til at være 2,998,090 DKK over en 10-årig tidshorisont. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af omkostningerne forbundet med behandling med IsaCarDex. Eftersom isatuximab gives i tillæg til CarDex og forbedrer prognosen vil meromkostningerne altid være betydeligt højere end CarDex alene. Hvis lægemiddelomkostningerne til isatuximab sættes til 0 kr. så vil IsaCarDex stadig være forbundet med meromkostninger på ca. 1,066,000 DKK i 2L sammenlignet med CarDex. De øgede inkrementelle omkostninger fører til øget budgetkonsekvenser ved en anbefaling af IsaCarDex til population defineret i klinisk spørgsmål 3.

## 6 Referencer

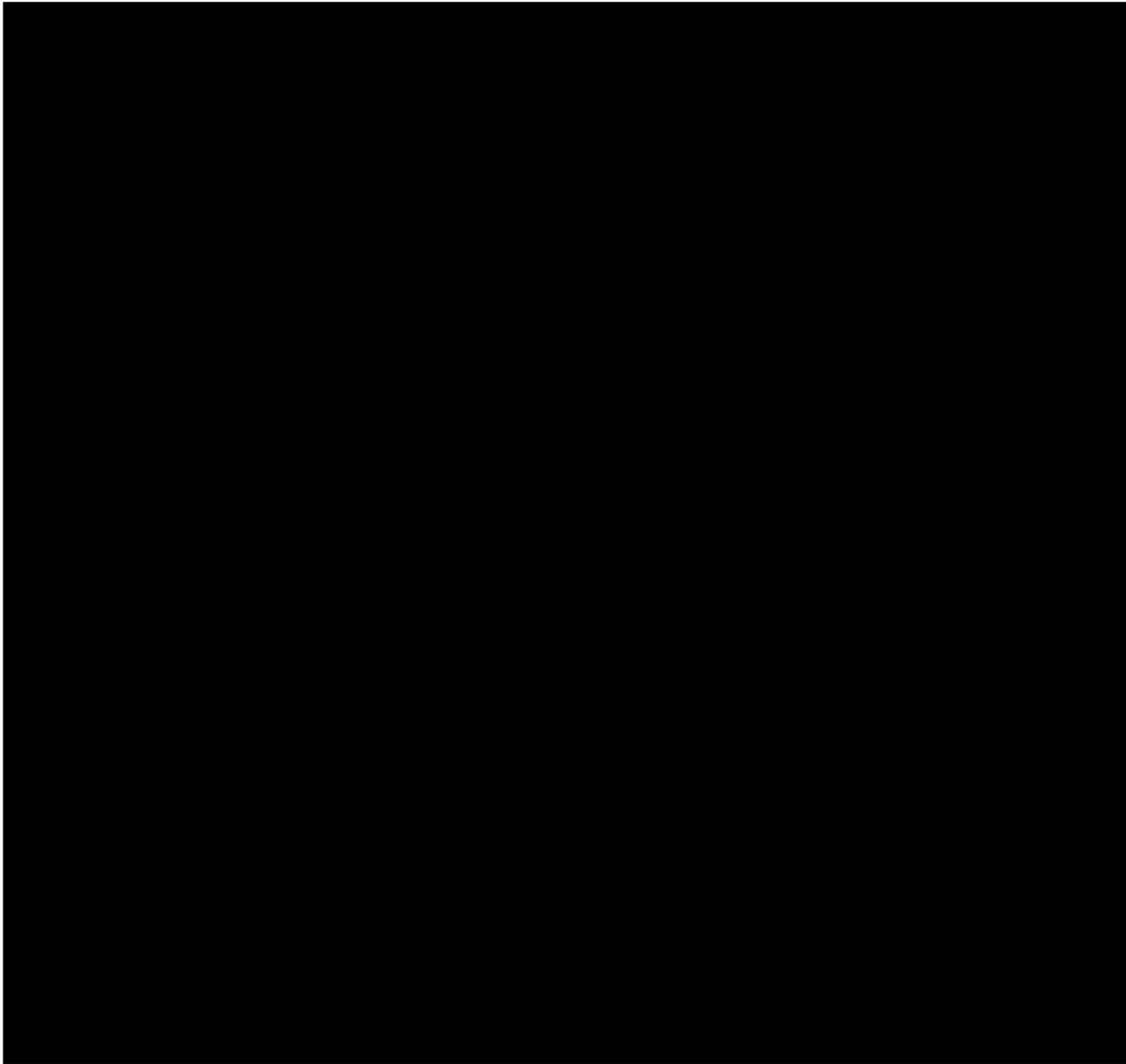
1. Medicinrådet. Metodevejledning for omkostningsanalyser af nye lægemidler og indikationer i hospitalssektoren.
2. Dansk Myelomatose Studiegroupe. Diagnostik og behandling af myelomatose Retningslinje 2017 Fra Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG). 2017.
3. Kræftens Bekæmpelse. Statistik om myelomatose.
4. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose). 2019.
5. Dansk Myelomatose Studiegroupe. Dansk Myelomatose Database.
6. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Vol. 15, The Lancet Oncology. Lancet Publishing Group; 2014. p. e538–48.
7. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har fået mindst en behandling [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 30]. Available from: [https://medicinraadet.dk/media/2zyfu4hf/medicinraadets-protokol-for-vurdering-vedr-isatuximab-i-komb-med-carfilzomib-og-dexamethason-til-knoglemarvskraeft-vers-1-1\\_adlegacy.pdf](https://medicinraadet.dk/media/2zyfu4hf/medicinraadets-protokol-for-vurdering-vedr-isatuximab-i-komb-med-carfilzomib-og-dexamethason-til-knoglemarvskraeft-vers-1-1_adlegacy.pdf)
8. Moreau P, Dimopoulos M-A, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet [Internet]. 2021 Jun 19 [cited 2021 Jun 23];397(10292):2361–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673621005924>
9. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med [Internet]. 2016 Oct 6 [cited 2021 Jun 23];375(14):1319–31. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1607751>
10. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med [Internet]. 2016 Aug 25 [cited 2021 Jun 23];375(8):754–66. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1606038>
11. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets anbefaling af elotuzumab i kombination med pomalidomid og dexamethason til behandling af patienter med knoglemarvskræft der tidligere har modtaget mindst to behandlinger. 2020.
12. Finansministeriet. Dokumentationsnotat – den samfundsøkonomiske diskonteringsrente. 2021;1–19.
13. Lægemiddelstyrelsen. Medicinpriser.dk.
14. Medicinrådet. Vaerdisaetning af enhedsomkostninger.
15. Rigshospitalet. Rigshospitalets Metodeliste. 2021.
16. Danske Multidisciplinære Cancer Grupper, g Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram, Dansk Myelomatose Studiegroupe. Diagnostik og opfølgning af myelomatose. 2021 [cited 2021 Sep 22]; Available from: [www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer](http://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer)
17. U.S. Department of health and human services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 5.0. 2017.
18. European Medicines Agency. Sarclisa, INN-isatuximab.
19. European Medicines Agency. Darzalex, INN-daratumuab.
20. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, et al. Risk of

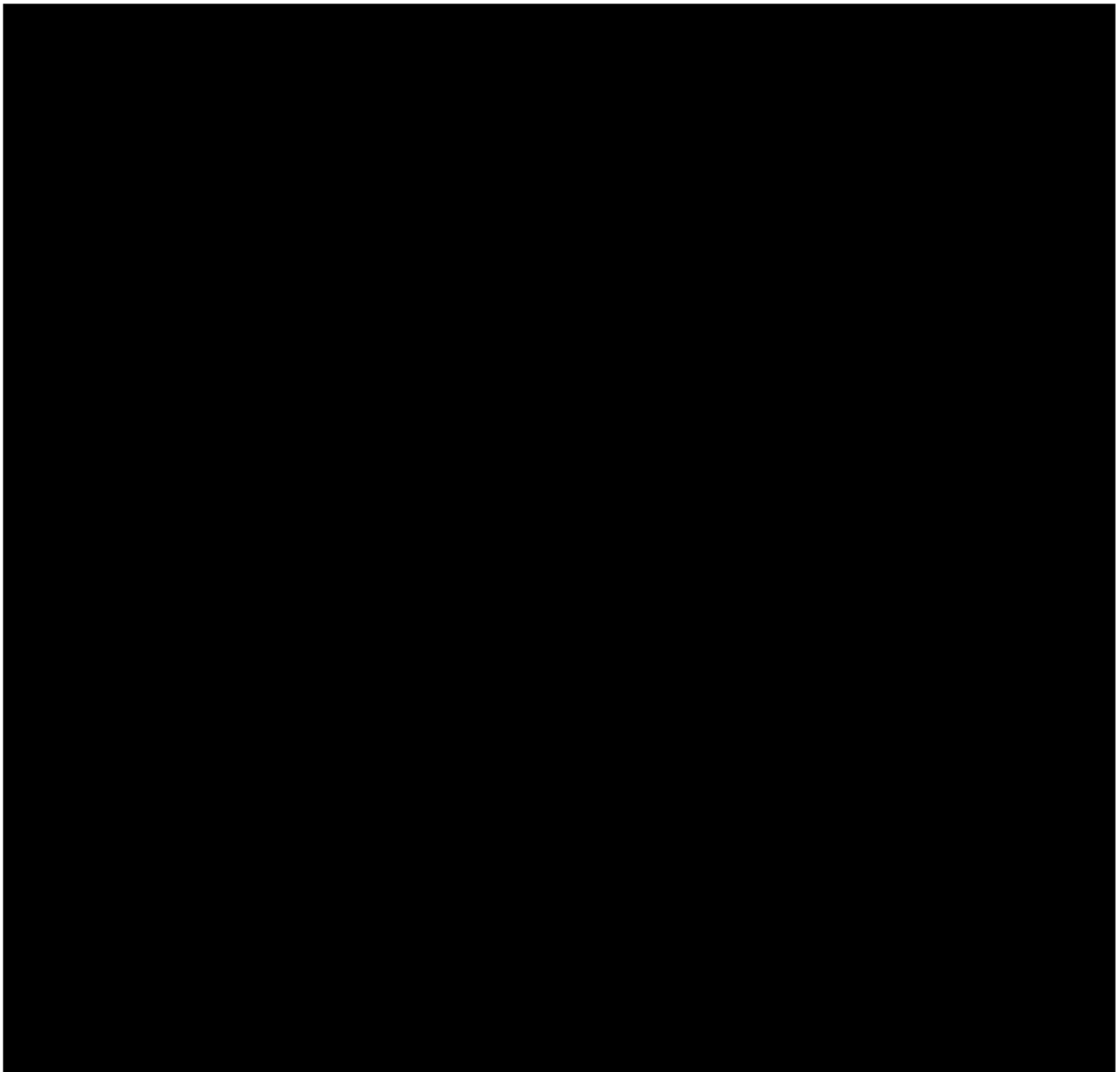
progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: A multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*. 2012;26(1):149–57.

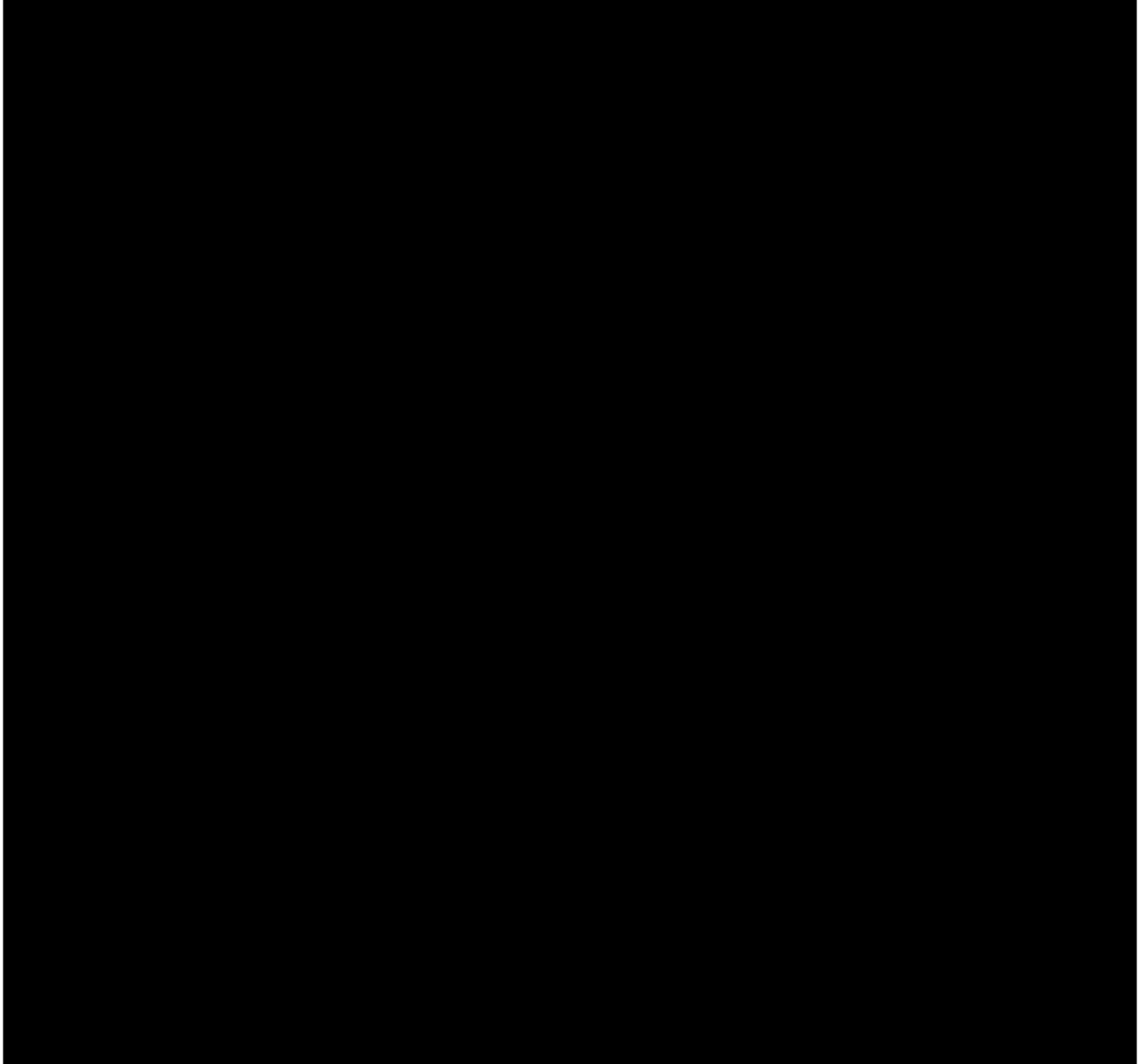
## Appendix A: PH test

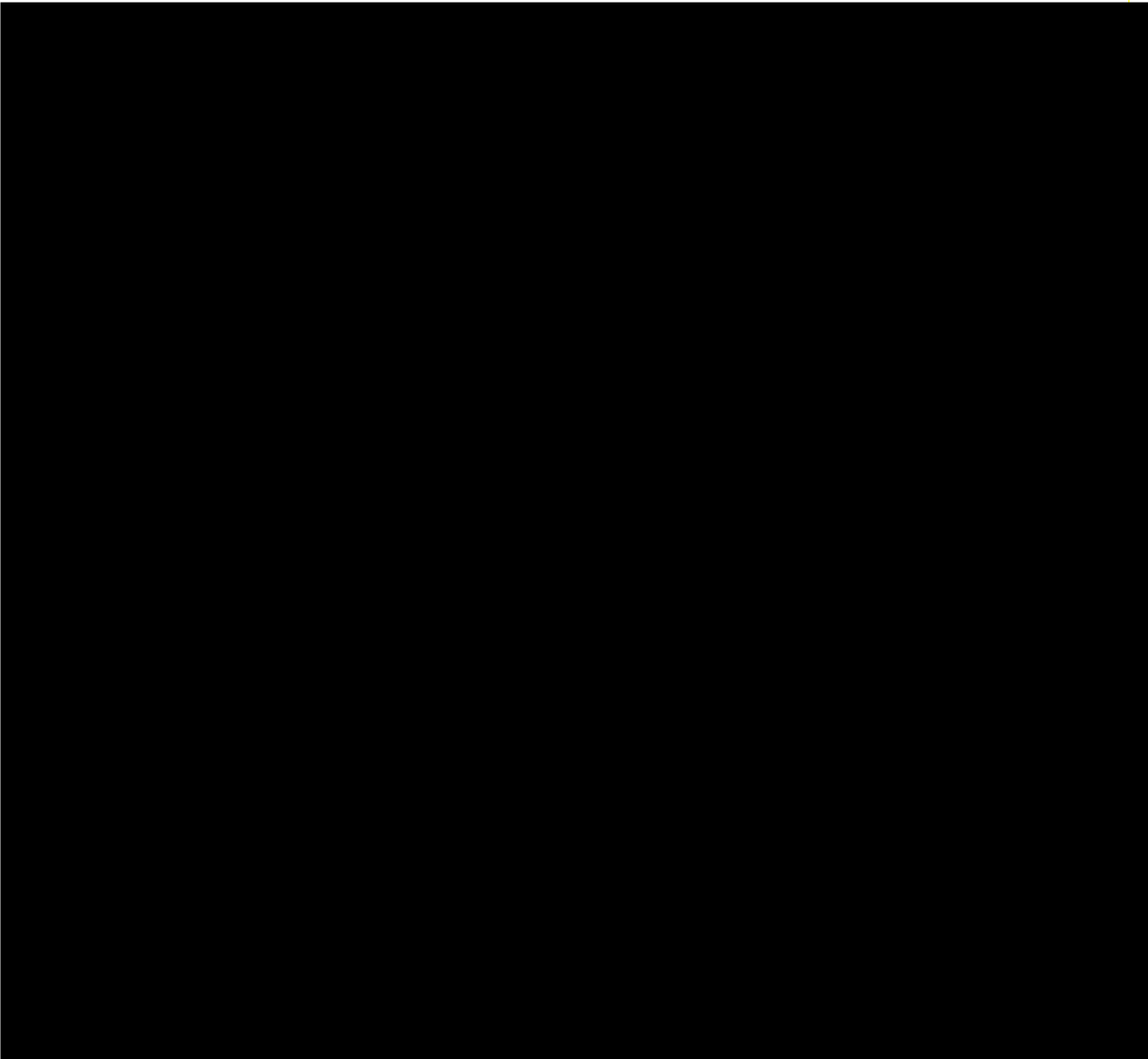


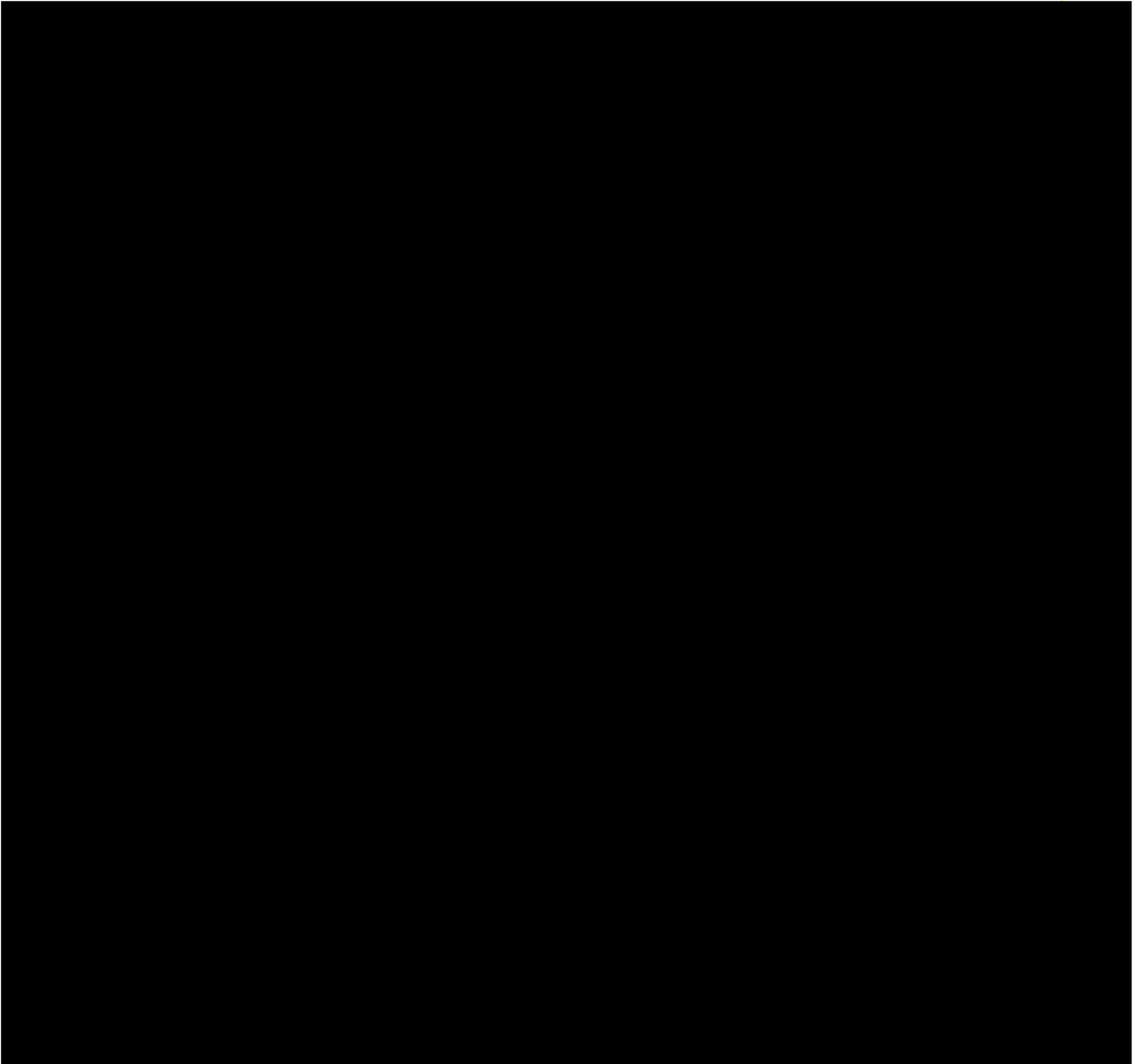


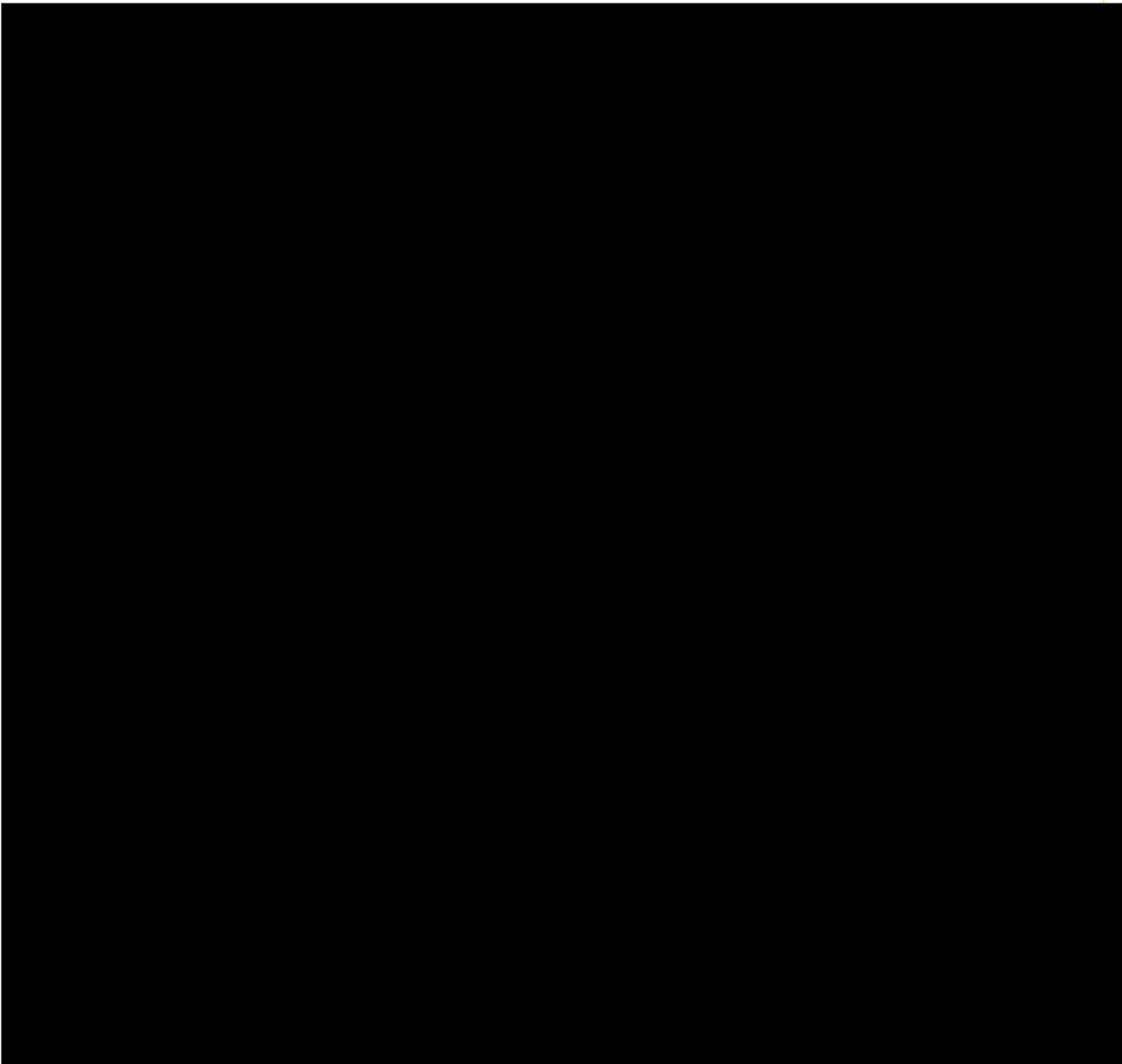




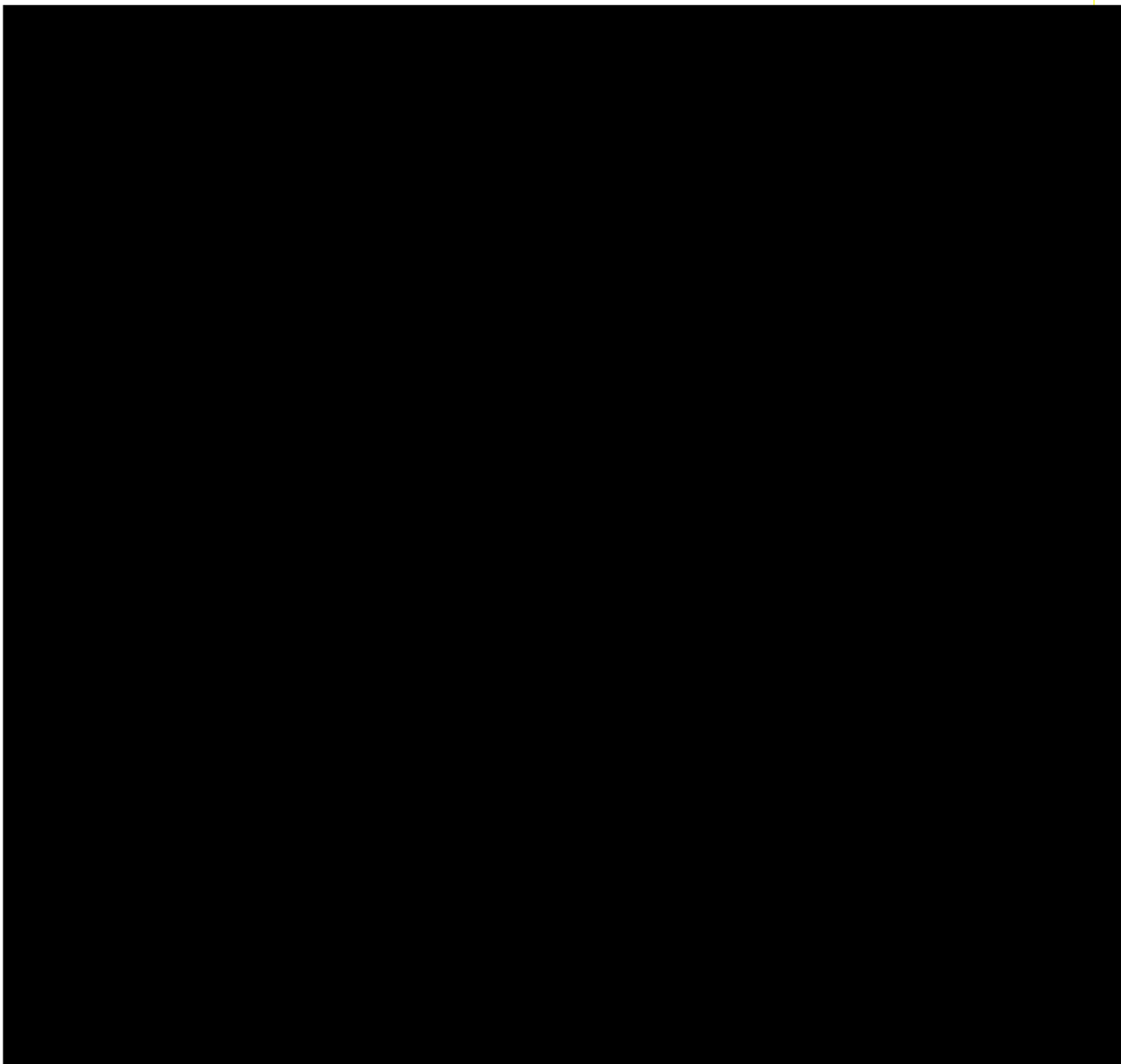


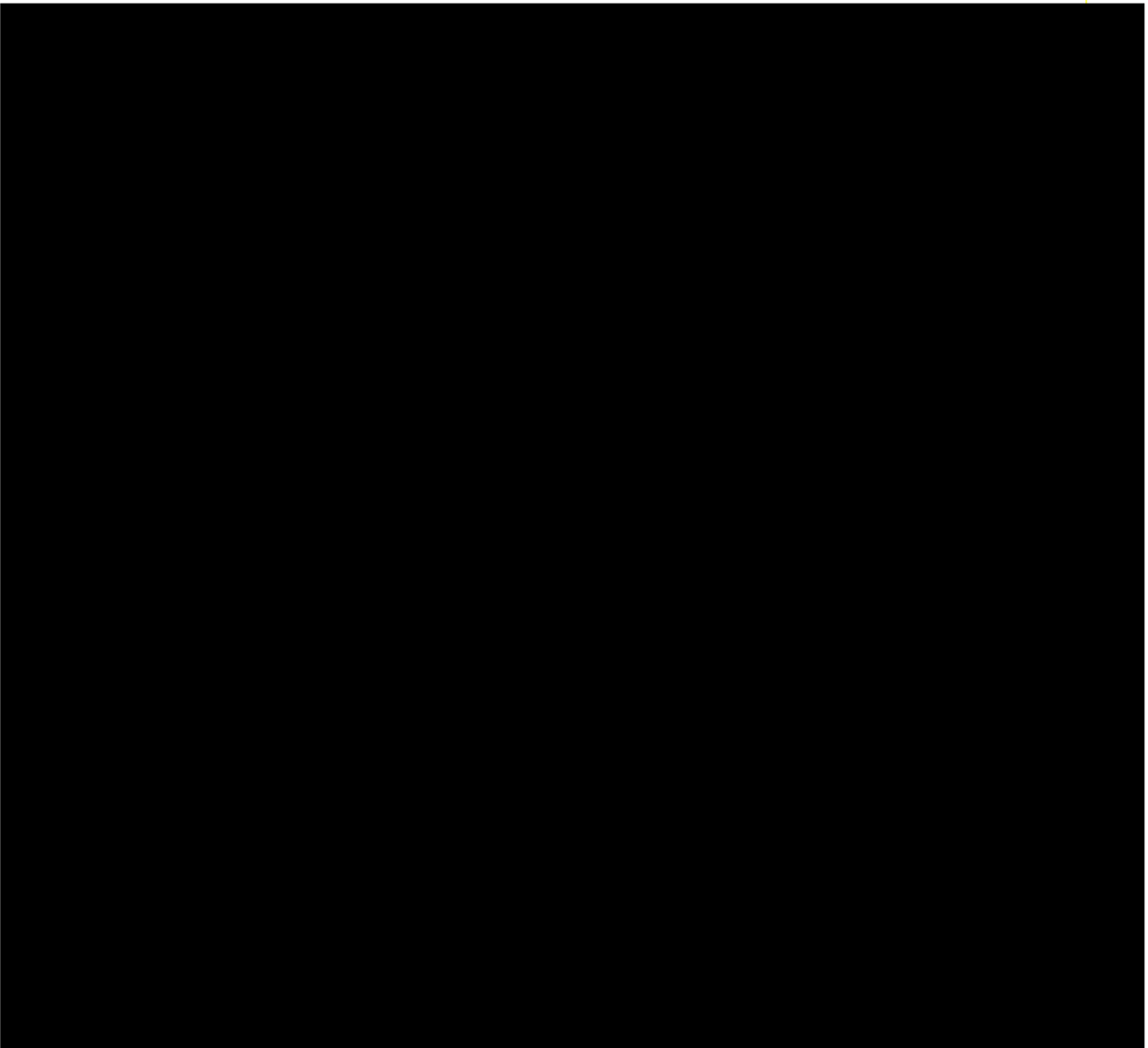






\_\_\_\_\_







[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

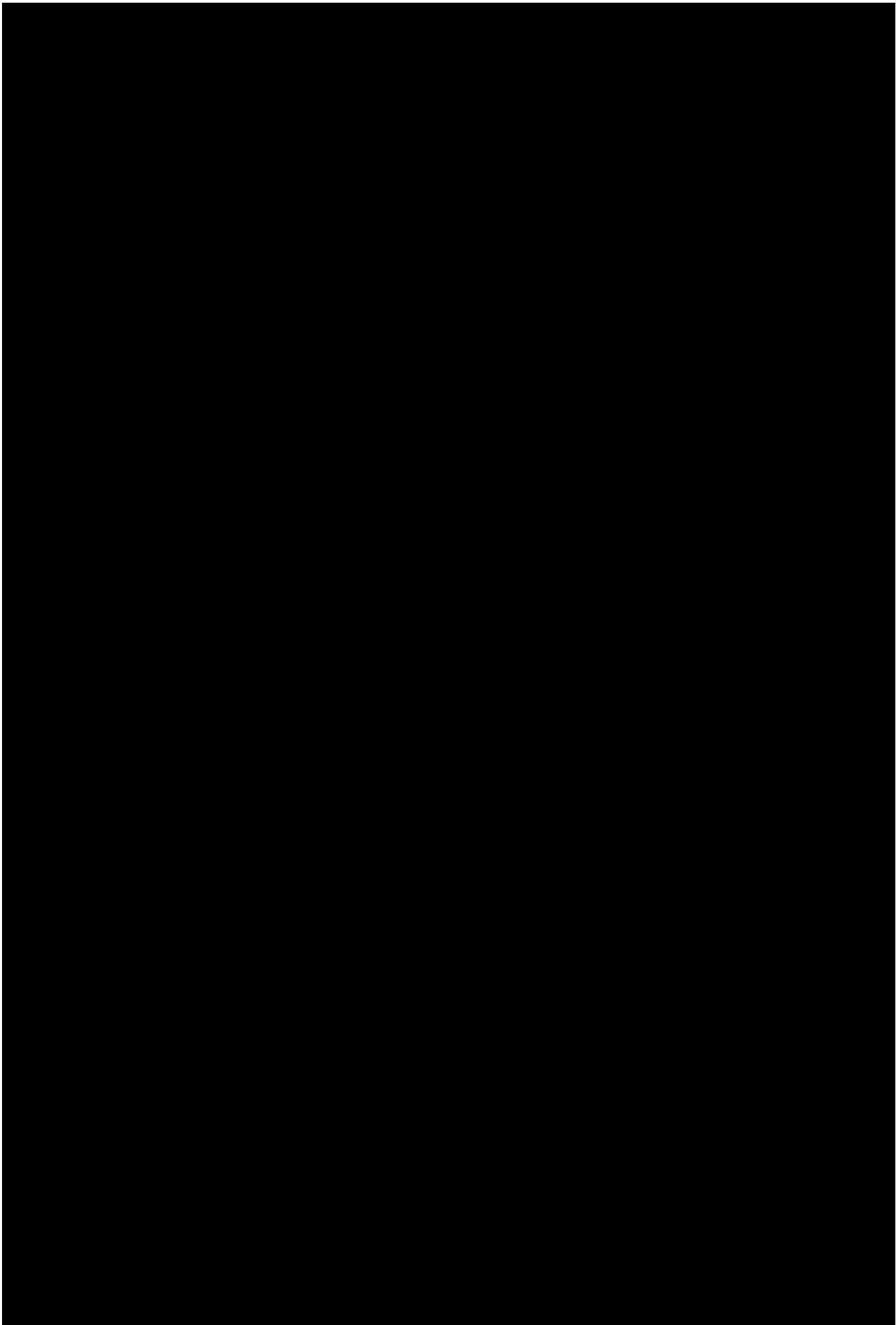
[Redacted]

[Redacted]

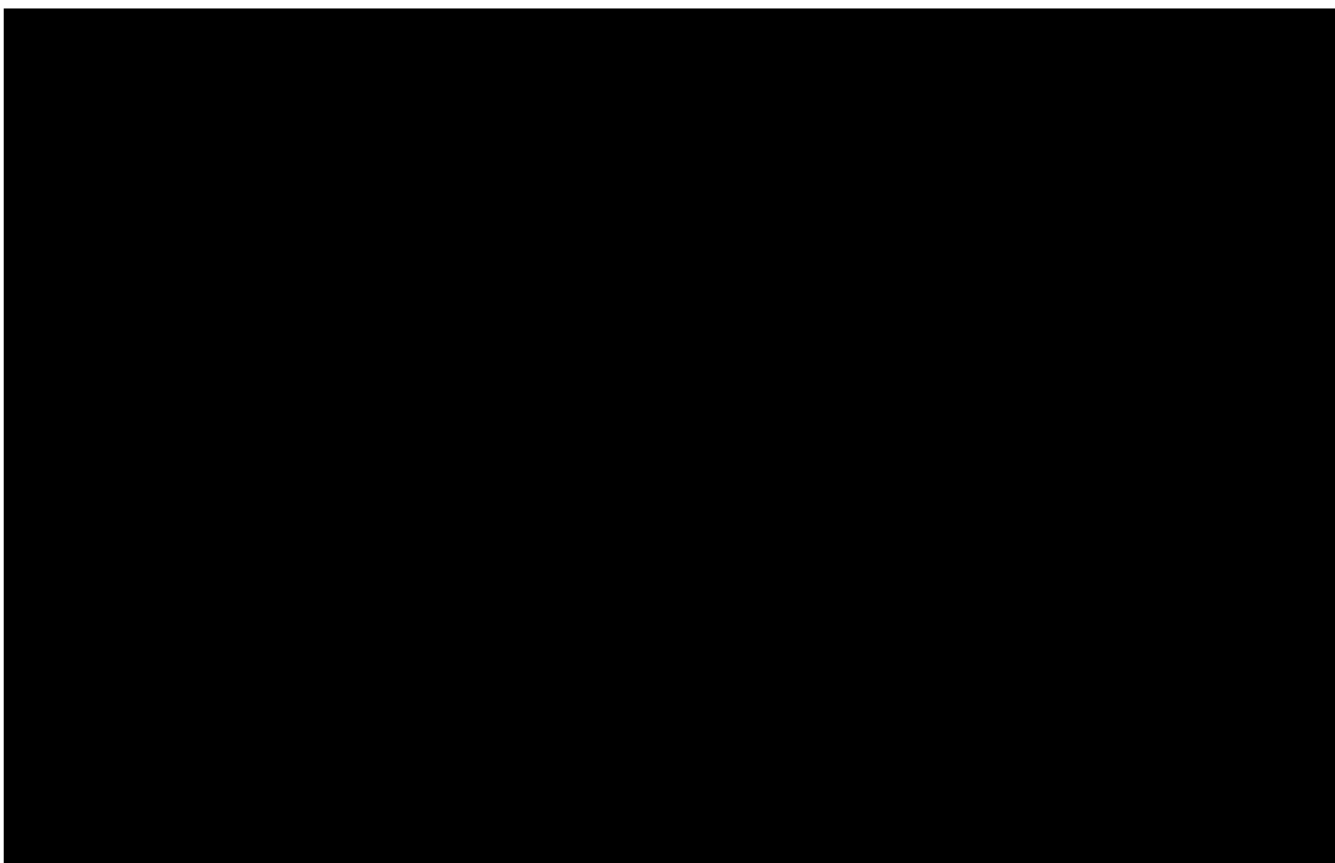
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]







[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

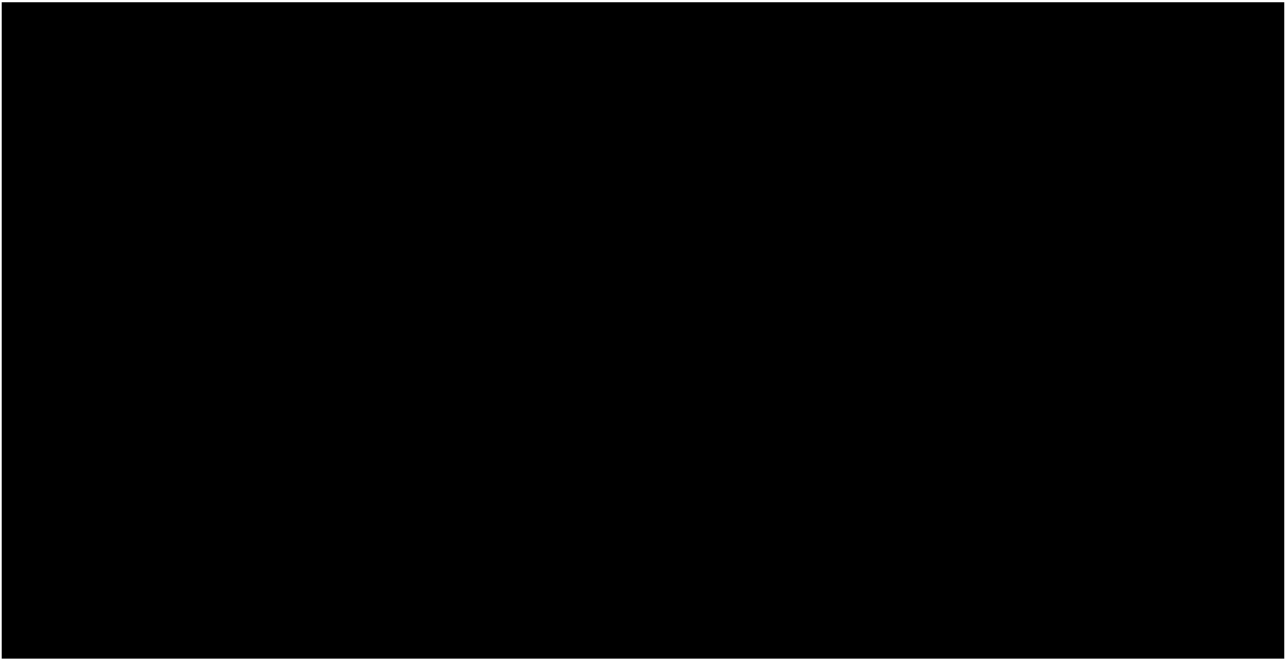
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



# Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har fået mindst en behandling



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

## Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i sin endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel, Medicinrådet undersøger, den behandling, Medicinrådet sammenligner med, og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -seleksion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

*Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil den ansøgende virksomhed få besked.*

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	15. juni 2021
------------------	---------------

Dokumentnummer	117935
----------------	--------

Versionsnummer	1.1
----------------	-----



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Begreber og forkortelser .....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>4</b>
2.1	Knoglemarvskræft.....	4
2.2	Isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason .....	4
2.3	Nuværende behandling .....	5
<b>3.</b>	<b>Kliniske spørgsmål .....</b>	<b>6</b>
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	6
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	7
3.3	Klinisk spørgsmål 3.....	7
3.4	Effektmål.....	8
3.4.1	Kritiske effektmål .....	9
3.4.2	Vigtige effektmål.....	10
<b>4.</b>	<b>Litteratursøgning .....</b>	<b>11</b>
<b>5.</b>	<b>Den endelige ansøgning .....</b>	<b>12</b>
<b>6.</b>	<b>Evidensens kvalitet .....</b>	<b>15</b>
<b>7.</b>	<b>Andre overvejelser .....</b>	<b>15</b>
<b>8.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning .....</b>	<b>15</b>
<b>9.</b>	<b>Referencer.....</b>	<b>16</b>
<b>10.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....</b>	<b>18</b>
<b>11.</b>	<b>Versionslog.....</b>	<b>19</b>
<b>12.</b>	<b>Bilag .....</b>	<b>20</b>
	Bilag 1: Søgstrengene .....	20





# 1. Begreber og forkortelser

<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>EUnetHTA:</b>	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
<b>FDA:</b>	<i>The Food and Drug Administration</i>
<b>FINOSE:</b>	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
<b>GRADE:</b>	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>HDT/STS:</b>	Højdosiskemoterapi med stamcellestøtte
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>HTA:</b>	Medicinsk teknologivurdering ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IQWiG:</b>	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention-to-treat</i>
<b>I.v.</b>	intravenøs
<b>MKRF:</b>	Mindste klinisk relevante forskel
<b>NICE:</b>	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i> )
<b>P.o.</b>	Per oral
<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>S.c.</b>	Subkutan
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>

© Medicinrådet, 2021  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 15. juni 2021



## 2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Sanofi A/S, som ønsker, at Medicinrådet vurderer isatuximab (Sarclisa®) til knoglemarvskræft. Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 16. november 2020. Sanofi A/S fik forhåndsgodkendelse (positive opinion) i EMA den 26. februar 2021.

### 2.1 Knoglemarvskræft

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

Knoglemarvskræft er den næsthøypigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark, hvor i alt ca. 2.300 patienter anslås at leve med sygdommen [2]. Der diagnosticeres ca. 380 behandlingskrævende patienter om året i Danmark, og medianalder ved diagnose er ca. 71 år [3]. Risikoen for at få knoglemarvskræft stiger med alderen og forekommer lidt hyppigere hos mænd end hos kvinder [1].

### 2.2 Isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason

Isatuximab (Sarclisa®) er tidligere godkendt af EMA til behandling af knoglemarvskræft i 3. linje i kombination med pomalidomid og dexamethason. Sanofi A/S har ansøgt om en indikationsudvidelse, hvor isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason anvendes til behandling af knoglemarvskræft hos patienter, som tidligere har fået mindst én behandling (som både kan være HDT/STS eller anden 1. linje behandling, hvis patienten ikke kandiderer til HDT/STS). Godkendelsesprocessen i Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) forløber i normal procedure.

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



I den ansøgte behandlingskombination er isatuximab kombineret med carfilzomib og dexamethason (IsaCarDex) og doseres som følger:

I serier af 28 dage til progression eller uacceptabel toksicitet:

- Isatuximab 10 mg/kg i.v. på dag 1, 8, 15 og 22 i serie 1 og dag 1 og 15 i efterfølgende serier.
- Carfilzomib 56 mg/m<sup>2</sup> i.v. på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 i hver serie. Dog 20 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 og 2 i serie 1.
- Dexamethason: 40 mg p.o. på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 i hver serie.

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

### 2.3 Nuværende behandling

Patienter, der diagnosticeres med behandlingskrævende knoglemarvskræft, påbegynder induktionsbehandling med henblik på efterfølgende perifer stamcellehøst og højdosis melphalan med stamcellestøtte (HDT/STS), hvis de vurderes at være kandidater til det. Efter HDT/STS gives eventuelt konsoliderende behandling og efterfølgende vedligeholdelsesbehandling. Det er en individuel vurdering, som foretages af lægen i samråd med patienten, hvorvidt patienten er kandidat til HDT/STS. Typisk vil en kandidat være i god almentilstand, uden betydende komorbiditet og yngre end 70 år. For patienter, der vurderes ikke at være kandidater til HDT/STS, findes flere lægemidler, der tilbydes som behandlingskombinationer. Patienter, som modtager HDT/STS, har en bedre prognose end de, der ikke er kandidater til behandlingen. Uafhængigt af, hvilken behandling den nydiagnosticerede patient modtager, vil en lille andel af patienterne ikke respondere (være refraktære) på 1. linjebehandling, og alle patienterne vil på et tidspunkt få et behandlingskrævende tilbagefald (relaps).

Når en patient får tilbagefald, er der flere behandlingsmuligheder bestående af en kombination af flere lægemidler, som angriber kræftcellerne på forskellige måder [4]. Behandlingsvalget foretages i samråd mellem læge og patient under hensyntagen til effekt af tidligere behandling, bivirkninger til tidligere behandlinger, alment funktionsniveau (performance status), komorbiditet og patientpræferencer, herunder antallet af behandlingsfremmøder. Der tages også hensyn til eventuel refraktærhed over for lægemidler, der har indgået i tidligere behandlinger.

I nuværende klinisk praksis behandles ca. 80 % af patienterne (svarende til ca. 215) i 2. linje med en kombination af daratumumab, lenalidomid og dexamethason (DaraLenDex). Denne behandling er dog ikke mulig for patienter, som er behandlet med lenalidomid i 1. linje, og som betragtes som lenalidomid-refraktære. Denne gruppe på ca. 85 patienter behandles i stedet overvejende med en kombination af daratumumab, bortezomib og dexamethason (DaraBorDex). Ligeledes findes en tredje gruppe på ca. 20 patienter, som betragtes som både lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante. Denne gruppe har udviklet betydelig neuropati ved bortezomib-behandling, hvilket begrænser anvendelsen af bortezomib. Denne gruppe behandles i stedet med en kombination af carfilzomib og dexamethason (CarDex) i 2. linje.



Behandlingen er ikke kurativ, så ud over forlænget overlevelse er målet med behandlingen at give patienterne længst mulige perioder med sygdomskontrol og bedst mulig livskvalitet.

Årligt vil ca. 380 patienter med knoglemarvskræft modtage behandling i 1. linje og 320 i 2. linje [3].

## 3. Kliniske spørgsmål

Medicinerådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel, Medicinerådet undersøger (interventionen), af den behandling, Medicinerådet sammenligner med (komparator(er)), og af effektmålene.

### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har IsaCarDex sammenlignet med DaraLenDex for patienter med myelomatose, som tidligere har modtaget en behandling?

#### *Population*

Patienter med behandlingskrævende knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst én behandling.

#### *Intervention*

I serier af 28 dage til progression eller uacceptabel toksicitet:

- Isatuximab 10 mg/kg i.v. på dag 1, 8, 15 og 22 i serie 1 og dag 1 og 15 i efterfølgende serier.
- Carfilzomib 56 mg/m<sup>2</sup> i.v. på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 i hver serie. Dog 20 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 og 2 i serie 1.
- Dexamethason: 40 mg p.o. på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 i hver serie.

#### *Komparator*

- Daratumumab 16 mg/kg i.v. eller 1800 mg s.c. Serie 1-2: Dag 1, 8, 15 og 22 ud af 28. Serie 3-6: Dag 1 og 15 ud af 28. Serie 7 og >: Dag 1 ud af 28.  
Lenalidomid 25 mg p.o. på dag 1-21 ud af 28 dage i hver serie.
- Dexamethason 40 mg p.o. på dag 1, 8, 16 og 22 ud af 28 dage i hver serie.

Andele af patienter der får den intravenøse eller subkutane administrationsform af daratumumab bør kunne vælges i den sundhedsøkonomiske analyse.

#### *Effektmål*

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.



## 3.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi har IsaCarDex sammenlignet med DaraBorDex for patienter med myelomatose, som tidligere har modtaget en behandling?

### *Population*

Patienter med behandlingskrævende knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst én behandling, og som er lenalidomid-refraktære.

### *Intervention*

I serier af 28 dage til progression eller uacceptabel toksicitet:

- Isatuximab 10 mg/kg i.v. på dag 1, 8, 15 og 22 i serie 1 og dag 1 og 15 i efterfølgende serier.
- Carfilzomib 56 mg/m<sup>2</sup> i.v. på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 i hver serie. Dog 20 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 og 2 i serie 1.
- Dexamethason: 40 mg p.o. på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 i hver serie.

### *Komparator*

- Daratumumab 16 mg/kg i.v. eller 1800 mg s.c. Serie 1-3: Dag 1, 8 og 15 ud af 21 dage. Serie 4-9: Dag 1 ud af 21 dage. Serie 9 og >: Dag 1 ud af 28.
- Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> s.c. Serie 1-9: Dag 1, 4, 8 og 11 ud af 21 dage.
- Dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 ud af 28 dage.

Andele af patienter der får den intravenøse eller subkutane administrationsform af daratumumab bør kunne vælges i den sundhedsøkonomiske analyse.

### *Effektmål*

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

## 3.3 Klinisk spørgsmål 3

Hvilken værdi har IsaCarDex sammenlignet med CarDex for patienter med myelomatose, som tidligere har modtaget en behandling?

### *Population*

Patienter med behandlingskrævende knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst én behandling, og som er lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante.

### *Intervention*

I serier af 28 dage til progression eller uacceptabel toksicitet:

- Isatuximab 10 mg/kg i.v. på dag 1, 8, 15 og 22 i serie 1 og dag 1 og 15 i efterfølgende serier.
- Carfilzomib 56 mg/m<sup>2</sup> i.v. på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 i hver serie. Dog 20 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 og 2 i serie 1.
- Dexamethason: 40 mg p.o. på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 i hver serie.



### Komparator

I serier af 28 dage til progression eller uacceptabel toksicitet:

- Carfilzomib 56 mg/m<sup>2</sup> i.v. på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 i hver serie. Dog 20 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 og 2 i serie 1.
- Dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 ud af 28 dage.

### Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

## 3.4 Effektmål

Medicinerådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 1. For hvert effektmål har Medicinerådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer Medicinerådet for valget af effektmål og MKRF.

**Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål**

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed	Medianoverlevelse i antal måneder	Forskel på 3 måneder
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Median progressionsfri (PFS) i antal måneder	Forskel på 3 måneder
Helbredsrelateret livskvalitet	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, som ophører med behandling i studierne på grund af uønskede hændelser (adverse events)	Forskel på 10 procentpoint
Bivirkninger	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Antal points ændring over tid målt med EORTC QLQ-C30	Forskel på 10 point
			Andel af patienter med bivirkninger af grad 3-4	Forskel på 5 procentpoint
			Kvalitativ gennemgang af rapporterede bivirkninger	Ikke relevant

\*For alle effektmål ønsker Medicinerådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.



### 3.4.1 Kritiske effektmål

#### *Samlet overlevelse*

Samlet overlevelse (overall survival, OS) er et præcist effektmål, defineret som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død, uanset årsag. Da behandlingsmålet ved knoglemarvskræft er at sikre længst mulig overlevelse under hensyntagen til patientens livskvalitet, er overlevelse et kritisk effektmål til vurderingen af effekten af nye lægemidler. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som medianoverlevelse. Den forventede mediane overlevelse hos den pågældende population er uklar, baseret på nuværende studiedata, idet OS-data er umodne i studierne POLLUX (DaraLenDex) og CASTOR (DaraBorDex) efter henholdsvis 44,3 måneder og 40 måneder [5,6].

Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel i medianoverlevelse er 3 måneder.

#### *Progressionsfri overlevelse*

Hvis data for overlevelse ikke vurderes at være modne af Medicinrådets sekretariat, ønsker fagudvalget at medtage progressionsfri overlevelse (PFS) som et surrogatmål for samlet overlevelse. PFS defineres som tiden fra randomisering til progression eller død, hvor progression bestemmes efter det standardiserede responskriterie udarbejdet af International Myeloma Working Group (IMWG) [7]. PFS er i metaanalyser vist at korrelere med overlevelse inden for behandling af myelomatose, både blandt nydiagnosticerede og hos patienter med relaps, eller som er behandlingsrefraktære [8,9]. PFS anvendes typisk som primært endepunkt i kliniske studier, fordi der ikke ved publikationstidspunktet forventes at foreligge modne data for OS. For patienter, der har modtaget en tidligere behandling, og som i 2. linje behandles med DaraLenDex er den mediane PFS 44,5 måneder baseret på POLLUX-studiedata [5]. Den mediane PFS for patienter behandlet med DaraBorDex er 16,7 måneder baseret på data fra CASTOR-studiet [6].

Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel i median PFS er 3 måneder.

#### *Behandlingsophør grundet uønskede hændelser*

Fagudvalget ønsker at vurdere et effektmål, der belyser tyngden af bivirkninger. Andelen af patienter, der ophører behandlingen pga. uønskede hændelser, er et effektmål, der udtrykker, hvor godt behandlingen tolereres af patienterne. Fagudvalget vurderer, at ophør af en behandling er et kritisk effektmål for vurderingen, da det kan begrænse mulighederne for effektive behandlinger. De behandlinger, der i dag anvendes til behandling af patienter i 2. linje, er bivirkningstunge, og 14,8 % og 10 % ophører behandlingen pga. uønskede hændelser i henholdsvis DaraLenDex- og DaraBorDex-behandling, baseret på studiedata [5,6].

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point mellem grupperne er klinisk relevant. Fagudvalget ønsker at vurdere data for den længst mulige opfølgningstid i studierne.



Ved indirekte sammenligninger af IsaCarDex med komparatorerne bør ansøger foretage en vurdering af, om sammenligningen af hændelsesfrekvenser kan foretages på forsvarlig vis på baggrund af studiedesign, opfølgningstid, dataindsamling, og hvordan de alvorlige uønskede hændelser er opgjort og rapporteret. Overvejelser omkring dette skal fremgå i den endelige ansøgning.

### 3.4.2 Vigtige effektmål

#### *Helbredsrelateret livskvalitet*

Livskvalitet er et vigtigt effektmål i vurderingen af behandlinger til knoglemarvskræft, fordi sygdommens symptomer og bivirkninger til behandlingerne kan påvirke patientens livskvalitet. Der findes ingen kurative behandlingsformer, og en række lægemidler gives kontinuerligt indtil relaps. Patienter med knoglemarvskræft er således i behandling en stor del af tiden.

Det hyppigst anvendte redskab til vurdering af livskvalitet inden for kliniske studier af knoglemarvskræft er det cancerspecifikke EORTC QLQ-C30. Spørgeskemaet indeholder 5 funktionskalaer, 3 symptomskalaer, 6 enkeltsymptomer samt en overordnet status for helbred og livskvalitet [10,11]. Der findes ikke en alment anerkendt mindste klinisk relevant forskel for dette spørgeskema. Det er undersøgt, hvor stor en ændring på skalaen, der i gennemsnit opfattes som en ændring i livskvalitet blandt patienter med knoglemarvskræft. Undersøgelsen har vist, at de patienter, som oplevede en forbedring i livskvalitet, i gennemsnit havde en ændring på +7,6 point, mens en forværring af livskvalitet var forbundet med en gennemsnitlig ændring på -12,1 point [12]. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at en forskel på mindst 10 point er klinisk relevant.

Hvis der ikke foreligger data fra EORTC QLQ-C30, foretrækkes data fra et andet valideret instrument, som er relevant for patienter med knoglemarvskræft, f.eks. det generiske EQ-5D eller andre generiske eller sygdomsspecifikke værktøjer.

#### *Andel patienter, der oplever bivirkninger af grad 3-4*

Fagudvalget ønsker at vurdere andelen af patienter, der oplever bivirkninger af grad 3-4. Sværhedsgraderne er defineret ud fra internationalt gældende kriterier for uønskede hændelser [13] (Grad 3: alvorlige, men ikke livstruende, kræver indlæggelse og begrænser patientens evne til at tage vare på sig selv. Grad 4: livstruende, akut behov for intervention).

Effektmålet belyser således mængden af bivirkninger, der er alvorlige for patienterne, og som kræver yderligere behandling. Fagudvalget vurderer, at det er et vigtigt effektmål for vurdering af behandlingerne. Mange af behandlingerne til knoglemarvskræft er bivirkningstunge, og afhængigt af behandlingslinjer kan over halvdelen af patienterne opleve bivirkninger af grad 3-4 (Jf. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. knoglemarvskræft, version 1.2). Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point mellem intervention og komparator er klinisk relevant.

#### *Kvalitativ gennemgang af bivirkninger*

Fagudvalget ønsker som supplement til effektmålet *behandlingsophør grundet bivirkninger* og *andel der oplever bivirkninger af grad 3-4* en opgørelse af de hyppigste





bivirkninger af enhver grad (dvs. som forekommer hos > 10 % af patienterne), der er rapporteret i de kliniske studier. Fagudvalget vil ud fra denne opgørelse vurdere tyngden af bivirkningsprofilen.

Fagudvalget vurderer, at den kvalitative gennemgang er et vigtigt effektmål for kategoriseringen af den kliniske merværdi.

## 4. Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (f.eks. NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Hvis disse data er tilstrækkelige til at kunne vurdere lægemidlet, vil Medicinrådet som hovedregel ikke anvende andre data<sup>1</sup>. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Hvis ansøger har kendskab til upublicerede data, der kan belyse eventuelle angivne mangler, kan de indgå/indsendes, jf. Medicinrådets kriteriepapir.

Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der ikke findes studier, hvor IsaCarDex er sammenlignet direkte med DaraLenDex og DaraBorDex. Derfor skal ansøger søge efter studier til en indirekte sammenligning. Der findes et studie, hvor IsaCarDex er sammenlignet direkte med CarDex. Dette kan anvendes til at besvare klinisk spørgsmål 3.

- Fase III (IKEMA) studie (NCT03275285): Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone (Kd) vs Kd in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)

Søgestrengene til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 og 2 fremgår af bilag 1. Derudover skal ansøger konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de, der er specificeret i protokollen, og artikler, der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

### Kriterier for litteratursøgning

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, f.eks. i form af

<sup>1</sup> For yderligere detaljer se [Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.

#### **Kriterier for udvælgelse af litteratur**

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med det/de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler først ekskludere på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i [PRISMA-Statement](#).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal virksomheden anvende et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen skal vurderes.

## **5. Den endelige ansøgning**

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

#### **Studier og resultater**

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerne.

#### **Statistiske analyser**

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.



- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jf. appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

### **Metaanalyser**

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jf. appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'-modeller og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

### **Narrative analyser**

- Begrund valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.



- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier, og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

### **Sundhedsøkonomiske analyser**

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.

En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men er en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:

- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.
- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.
- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.
- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, f.eks. behandlingstid eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.
- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser, hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.
- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen, uden diskontering og patientomkostninger.



## 6. Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad man kan have tiltro til den evidens, Medicinrådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

## 7. Andre overvejelser

På nuværende tidspunkt har daratumumab i kombination med carfilzomib og dexamethason (DaraCarDex) også markedsføringsgodkendelse til behandling af knoglemarvskræft i 2. linje. Denne behandlingsmulighed anvendes dog ikke i Danmark, da markedsføringsindehaveren ikke har ansøgt Medicinrådet om ibrugtagning. Fagudvalget ønsker, at ansøger belyser, hvordan effekten er på OS, PFS og helbredsrelateret livskvalitet for IsaCarDex over for DaraCarDex. Også betydende forskelle i AE-profilerne ønskes belyst for de to kombinationsbehandlinger. Dette begrundes med, at daratumumab også binder til CD38 om end til en anden del af glycoproteinet end isatuximab. Fagudvalget ønsker hermed at belyse, om der ses betydende forskelle mellem de to kombinationsbehandlinger.

Fagudvalget ønsker, at ansøger forholder sig til, om isatuximab kan anvendes i 2. linje til patienter, som har modtaget daratumumab i 1. linje, hvis daratumumab flyttes op i 1. linje.

Fagudvalget ønsker, at ansøger belyser bivirkninger hos patienter med lungesygdom, som behandles med isatuximab. Fagudvalget begrundes dette med erfaringer med DaraBorDex, som ikke bør være førstevalg til patienter med svært nedsat lungefunktion, da disse patienter ikke tåler daratumumab på grund af risikoen for infusionsrelaterede reaktioner ved første infusion. Det ønskes belyst, om tilsvarende problematik ses ved isatuximab.

Medicinrådet ønsker informationer, der kan belyse en vurdering af, om og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt.

## 8. Relation til behandlingsvejledning

Medicinrådet vil i forbindelse med vurderingen af isatuximab tage stilling til, om lægemidlet foreløbigt kan placeres i Medicinrådets behandlingsvejledning for knoglemarvskræft, version 1.0.



## 9. Referencer

1. Dansk Myelomatose Studiegroupe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2017. 2017;[Danish]. Tilgængelig fra: [www.myeloma.dk](http://www.myeloma.dk)
2. Kræftens Bekæmpelse. Statistik om myelomatose [internet]. 2019 [citeret 20. februar 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/myelomatose-knoglemarvskraeft/statistik-myelomatose/>
3. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose) [internet]. København; 2019. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/12291/baggrund-for-medicinraadets-behandlingsvejledning-vedr-knoglemarvskraeft-myelomatose-vers-11.pdf>
4. Komarova NL, Boland CR. Cancer: calculated treatment. *Nature*. 2013;499(7458):291–2.
5. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia*. 2020;34(7):1875–84.
6. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, Nooka AK, Estell JA, Barreto W, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk* [internet]. 2020;20(8):509–18. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.09.623>
7. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538–48.
8. Cartier S, Zhang B, Rosen VM, Zarotsky V, Bartlett JB, Mukhopadhyay P, et al. Relationship between treatment effects on progression-free survival and overall survival in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of published clinical trial data. *Oncol Res Treat* [internet]. 2015;38(3):88–94. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25792079>
9. Félix J, Aragão F, Almeida JM, Calado FJ, Ferreira D, Parreira ABS, et al. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC Cancer* [internet]. 2013;13:122. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23497363>
10. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365–76.
11. EORTC Data Center. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual [internet]. Bruxelles: EORTC Data center; 2001. Tilgængelig fra: <http://www.eortc.be/qol/files/scmanualqlq-c30.pdf>
12. Kvam AK, Fayers P, Wisloff F. What changes in health-related quality of life matter to multiple myeloma patients? A prospective study. *Eur J Haematol*.



2010;84(4):345–53.

13. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health NCI. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. [internet]. 2017. Tilgængelig fra: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf)



# 10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

## Medicinrådets fagudvalg vedrørende knoglemarvskræft (myelomatose)

Formand	Indstillet af
Ulf Christian Frølund <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Sjælland
Medlemmer	Udpeget af
Asta Svirskaitė <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Anja Klostergaard <i>Konstitueret overlæge</i>	Region Midtjylland
Charlotte Toftmann Hansen <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Carsten Helleberg <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Mikkel Christoffersen Egelund <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Lisbeth Egeskov <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Carsten Levin <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Anne Kærsgaard Mylin <i>Overlæge</i>	Dansk Myelomatose Studiegroupe
Jennifer A. F. Andresen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Tonny Studsgaard Pedersen <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

### Medicinrådets sekretariat

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





# 11. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.1	15. juni 2021	Subkutan administration er tilføjet som mulig administrationsform for daratumumab.
1.0	26. maj 2021	Godkendt af Medicinrådet.



# 12. Bilag

## Bilag 1: Søgestreng

### Klinisk spørgsmål 1 og 2

Søgestreng til PubMed:

#	Søgestreng	Kommentar
#1	Multiple Myeloma[mh]	
#2	(myeloma[tiab] OR myelomatosis[tiab] OR kahler disease[tiab])	
#3	(#1 OR #2)	
#4	relaps*[tiab] OR refractory[tiab] OR recurren*[tw] OR second-line[tiab] OR 2L[tiab] OR pretreated[tiab] OR previously treated[tiab] OR prior treatment[tiab]	Population
#5	#3 AND #4	
#6	isatuximab[nm] OR isatuximab[tiab] OR Sarclisa*[tiab]	
#7	carfilzomib[nm] OR carfilzomib[tiab] OR Kyprolis*[tiab]	
#8	Dexamethasone[mh] OR dexamethasone[tiab]	
#9	#6 AND #7 AND #8	
#10	daratumumab[nm] OR daratumumab[tiab] OR Darzalex*[tiab]	
#11	Lenalidomide[mh] OR lenalidomide[tiab] OR Revimid*[tiab] OR Revlimid*[tiab]	Intervention og komparatorer
#12	#8 AND #10 AND #11	
#13	Bortezomib[mh] OR bortezomib[tiab] OR Velcade*[tiab]	
#14	#8 AND #10 AND #13	
#15	#9 OR #12 OR #14	
#16	#5 AND #15	
#17	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt] OR case report[ti]	Eksklusionskriterier
#18	#16 NOT #17	



#19	english[la] AND hasabstract	Afgræsning til referencer på engelsk der har abstract
#20	#18 AND #19	Endelig søgning for klinisk spørgsmål 1 og 2

Søgestreng til CENTRAL:

#	Søgestreng	Kommentar
#1	[mh "Multiple Myeloma"]	
#2	(myeloma OR myelomatosis OR kahler* next disease):ti,ab,kw	
#3	#1 OR #2	Population
#4	(relaps* or recurren*):ti,ab,kw or (refractory or second-line or 2L or pretreated or pre-treated or ((previous* or prior) next (treat* or therap*))) :ti,ab	
#5	#3 AND #4	
#6	(isatuximab or Sarclisa*):ti,ab,kw	
#7	(carfilzomib or Kyprolis*):ti,ab,kw	
#8	[mh Dexamethasone]	
#9	dexamethason*:ti,ab,kw	
#10	#6 and #7 and (#8 or #9)	
#11	(daratumumab or Darzalex*):ti,ab,kw	
#12	[mh Lenalidomide]	Intervention og komparatorer
#13	(lenalidomide or Revimid* or Revlimid*):ti,ab,kw	
#14	(#8 or #9) and #11 and (#12 or #13)	
#15	[mh Bortezomib]	
#16	(bortezomib OR Velcade*):ti,ab,kw	
#17	(#8 or #9) and #11 and (#15 or #16)	
#18	#10 or #14 or #17	



#19	#5 and #18	
#20	("conference abstract" OR review):pt,ti	
#21	NCT*:au	
#22	("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so	Eksklusionskriterier
#23	(meeting or conference or proceedings):so	
#24	#20 or #21 or #22 or #23	
#25	#19 not #24	Endelig søgning til klinisk spørgsmål 1 og 2 Afgrænses til Trials