

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

1.	Medicinrådets konklusion.....	4
2.	Begreber og forkortelser.....	6
3.	Introduktion	8
3.1	Knoglemarvskræft.....	8
3.2	Isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason	9
3.3	Nuværende behandling	9
4.	Metode.....	10
5.	Resultater	11
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
6.	Andre overvejelser	44
7.	Relation til behandlingsvejledning.....	47
8.	Referencer	48
9.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	51
10.	Versionslog	53



11. Bilag.....	54
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

ALT:	Alanin aminotransferase
AST:	Aspartat aminotransferase
CI:	Konfidensinterval
CR:	<i>Complete Response</i>
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
eGFR:	Glomerulær filtrationsrate
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HDT/STS:	Højdosiskemoterapi med stamcellestøtte
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HTA:	Medicinsk teknologivurdering (<i>Health Technology Assessment</i>)
IQR:	<i>Interquartile Range</i>
ISS:	<i>International Staging System</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
I.v.	Intravenøs
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
MRD:	<i>Minimal Residual Disease</i>
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
ORR:	<i>Overall Response Rate</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
P.o.	<i>Per oral</i>
PP:	<i>Per Protocol</i>
PI:	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 næsthøjest hyppigste 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/m² i.v. på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 i hver serie. Dog 20 mg/m² 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
<p>Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Moreau et al., Lancet. 2021 [5]</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. 2019 [6]</p>	<p>IKEMA/ NCT03275285</p>	<p>1-3</p>
<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., Br J Haematol. 2021 [7]</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, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. Dimopoulos et al., N Engl J Med. 2016 [9]</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 [10]</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 [11]</p>	<p>POLLUX/ NCT02076009</p>	<p>1</p>



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.

Studiekaraktistika

For alle de fire studier identificeret i litteratursøgningen var der tale om randomiserede ublindede fase 3-studier. Studiekaraktistika 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 ² justeret for diæt	Tidligere anti-CD38 behandling Lenalidomid-refraktær sygdom Tidligere ophør af lenalidomid-behandling grundet bivirkninger Neutrofilital ≤ 1,0 x 10 ⁹ 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 ³ Glomerulær filtrationsrate (eGFR) mindre end 20 mL/min pr. 1,73 m ² 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)	DaraBorDex (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 ²)	≥ 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 lavstade 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 ² i.v.	Dag 1, 2, 8, 9, 15, 16 i hver serie, dog 20 mg/m ² 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 ² i.v.	Dag 1, 2, 8, 9, 15, 16 i hver serie, dog 20 mg/m ² 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* ≤ 30 mL/min, hæmoglobin < 7.5 g/dL, trombocytetal $< 75 \times 10^9/L$ 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: proteasominhibitor (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 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						
Konklusion							
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at IsaCarDex samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end DaraLenDex. Behandlingerne vurderes ligeværdige.					
Kvalitet af den samlede evidens		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 ≥ 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 ≥ 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 sårbare 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 ≥ 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 ² 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 ² 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 ≥ 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.

Effektmål 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.



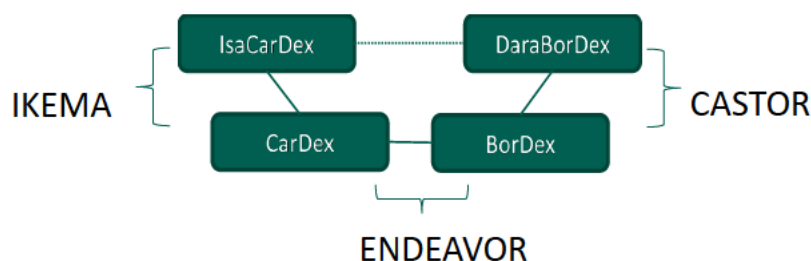
Table 10. Dosing for CarDex and BorDex in ENDEAVOR

ENDEAVOR	
CarDex in series of 28 days until progression or unacceptable toxicity	
Carfilzomib 56 mg/m ² i.v.	Day 1, 8, 9, 15 and 16, dose 20 mg/m ² on day 1 and 2 in series 1
Dexamethason 20 mg p.o.	Day 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 and 23
BorDex in series of 21 days until progression or unacceptable toxicity	
Bortezomib 1,3 mg/m ² s.c.	Day 1, 4, 8 and 11
Dexamethason 20 mg p.o.	Day 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 and 12

5.3.2 Data handling and analysis

As there are no direct comparisons between IsaCarDex and other comparators except CarDex, the applicant has performed a network meta-analysis (NMA) based on a clinical systematic literature review to evaluate IsaCarDex over DaraBorDex. The committee has chosen to supplement this with a naive review of data from CASTOR and IKEMA.

An NMA can be performed when there are no directly accessible comparisons between several treatment alternatives. However, it is an assumption that characteristics of the studies, e.g. populations, interventions, common comparators, follow-up m.m., are sufficiently similar to make the analysis methodologically defensible. The network is illustrated in Figure 1 and is based on data from three clinical studies: IKEMA, CASTOR and ENDEAVOR. Effect endpoints OS and PFS are analyzed, while quality of life and treatment discontinuation due to adverse events are not included. Instead, a narrative comparison is performed.





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



Samlet kategori for lægemidlets værdi

Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at IsaCarDex samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end DaraBorDex.

Kvalitet af den samlede evidens

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	CarDex	DaraBorDex	BorDex	IsaCarDex vs. DaraBorDex
OS					[REDACTED]
Median	NR	NR	NR	NR	
Rate på 20,7 måneder	83 %	80 %	-	-	
Rate på 24 måneder	NR	NR	71 %	59 %	
PFS					[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 overlevelseshastigheder 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 ≥ 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		-	-	-	-	
Konklusion							
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Fagudvalget vurderer, at IsaCarDex har en merværdi af ukendt størrelse sammenlignet med CarDex.					
Kvalitet af den samlede evidens		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 ≥ 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 ≥ 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 bronchitis (23 % vs. 12 %) samt dyspnø (28 % vs. 21 %). En samlet opgørelse over grad ≥ 3 respiratoriske infektioner viste flest tilfælde i IsaCarDex-armen (32 % vs. 24 %), hvor forskellen var drevet af pneumoni.

Grad ≥ 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)
Udvalgte uønskede hændelser		
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)
Hæmatologiske laboratorie-abnormaliteter		
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 block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------



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
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
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 Studieguppe
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



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	Lav	Randomiseringen blev gennemført vha. <i>interactive response technology</i> .
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	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	Lav	
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Behandlingen var blindet for dem, der analyserede resultaterne.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	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.
Overordnet risiko for bias	Lav	Det vurderes, at studiet samlet set har lav risiko for bias.



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

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<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	Forbehold	Behandlingen var ublindet 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	Lav	
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Det er uklart, om dem, der analyserede resultaterne, var blinde.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	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.
Overordnet risiko for bias	Lav	Det vurderes, at studiet samlet set har lav risiko for bias.



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

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Forbehold	Det er uklart, hvordan randomiseringen foregik.
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	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	Lav	
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Det er uklart, om dem, der analyserede resultaterne, var blinde.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	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.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	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	Lav	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	Forbehold	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 dette effektmål er der derfor risiko for bias. For OS og PFS vurderes den manglende blinding ikke at have betydning.
Manglende data for effektmål	Lav	
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Effektmål blev opgjort af en uafhængig review-komité.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Protokol og analyseplan ikke tilgængelig. Ud fra oplysninger på clinicaltrials.gov er der ikke ændret på det primære outcome. Der er ingen oplysninger om oprindelige sekundære outcomes. Outcomes er imidlertid opgjort efter gængse metoder inden for området. Derfor vurderes risikoen for bias at være lav.
Overordnet risiko for bias		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 ^a	Meget alvorlig ^b	Alvorlig ^c	-	179	123		-	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Progressionsfri overlevelse, median (måneder)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Meget alvorlig ^b	Alvorlig ^c	-	179	123	HR: 0,53 (0,36; 0,89)	-	⊕○○○ MEGET LAV	Kritisk
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser – andel, som ophører (%)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Meget alvorlig ^b	Meget alvorlig ^f	-	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 ^a	Meget alvorlig ^b	Meget alvorlig ^f	-	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 ^a	Meget alvorlig ^b	Kan ikke kategoriseres ^g	-	166	112	-	-5,76 point	⊕○○○ MEGET LAV	Vigtigt

Kvalitet af den samlede evidens MEGET LAV^e

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b 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.

^c Der er nedgraderet et niveau, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner.

^d Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse.

^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.

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

^g Der mangler et konfidensinterval.



Bilag 3:

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

Uønskede hændelser grad ≥ 3 (%)	IKEMA		POLLUX	ENDEAVOR		CASTOR	
	IsaCarDex	CarDex	DaraLenDex	CarDex	BorDex	BorDex	DaraBorDex
Median opfølgning (måneder)	20,7	20,7	25,4	44,7	43,7	19,4	19,4
Samlet andel af patienterne (95 % CI)	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
Rygsmertter	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*).