

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



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

## Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i sin endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel, Medicinrådet undersøger, den behandling, Medicinrådet sammenligner med, og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -seleksion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

*Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil den ansøgende virksomhed få besked.*

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	15. juni 2021
------------------	---------------

Dokumentnummer	117935
----------------	--------

Versionsnummer	1.1
----------------	-----



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Begreber og forkortelser .....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>4</b>
2.1	Knoglemarvskræft.....	4
2.2	Isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason .....	4
2.3	Nuværende behandling .....	5
<b>3.</b>	<b>Kliniske spørgsmål .....</b>	<b>6</b>
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	6
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	7
3.3	Klinisk spørgsmål 3.....	7
3.4	Effektmål.....	8
3.4.1	Kritiske effektmål .....	9
3.4.2	Vigtige effektmål.....	10
<b>4.</b>	<b>Litteratursøgning .....</b>	<b>11</b>
<b>5.</b>	<b>Den endelige ansøgning .....</b>	<b>12</b>
<b>6.</b>	<b>Evidensens kvalitet .....</b>	<b>15</b>
<b>7.</b>	<b>Andre overvejelser .....</b>	<b>15</b>
<b>8.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning .....</b>	<b>15</b>
<b>9.</b>	<b>Referencer.....</b>	<b>16</b>
<b>10.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....</b>	<b>18</b>
<b>11.</b>	<b>Versionslog.....</b>	<b>19</b>
<b>12.</b>	<b>Bilag .....</b>	<b>20</b>
	Bilag 1: Søgestrengene .....	20



# 1. Begreber og forkortelser

<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>EUnetHTA:</b>	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
<b>FDA:</b>	<i>The Food and Drug Administration</i>
<b>FINOSE:</b>	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
<b>GRADE:</b>	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>HDT/STS:</b>	Højdosiskemoterapi med stamcellestøtte
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>HTA:</b>	Medicinsk teknologivurdering ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IQWiG:</b>	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention-to-treat</i>
<b>I.v.</b>	intravenøs
<b>MKRF:</b>	Mindste klinisk relevante forskel
<b>NICE:</b>	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i> )
<b>P.o.</b>	Per oral
<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>S.c.</b>	Subkutan
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>

© Medicinrådet, 2021  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 15. juni 2021



## 2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Sanofi A/S, som ønsker, at Medicinrådet vurderer isatuximab (Sarclisa®) til knoglemarvskræft. Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 16. november 2020. Sanofi A/S fik forhåndsgodkendelse (positive opinion) i EMA den 26. februar 2021.

### 2.1 Knoglemarvskræft

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

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

### 2.2 Isatuximab i kombination med carfilzomib og dexamethason

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

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



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

I serier af 28 dage til progression eller uacceptabel toksicitet:

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

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

### 2.3 Nuværende behandling

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

Når en patient får tilbagefald, er der flere behandlingsmuligheder bestående af en kombination af flere lægemidler, som angriber kræftcellerne på forskellige måder [4]. Behandlingsvalget foretages i samråd mellem læge og patient under hensyntagen til effekt af tidligere behandling, bivirkninger til tidligere behandlinger, alment funktionsniveau (performance status), komorbiditet og patientpræferencer, herunder antallet af behandlingsfremmøder. Der tages også hensyn til eventuel refraktærhed over for lægemidler, der har indgået i tidligere behandlinger.

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



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

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

## 3. Kliniske spørgsmål

Medicinerådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel, Medicinerådet undersøger (interventionen), af den behandling, Medicinerådet sammenligner med (komparator(er)), og af effektmålene.

### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

#### *Population*

Patienter med behandlingskrævende knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst én behandling.

#### *Intervention*

I serier af 28 dage til progression eller uacceptabel toksicitet:

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

#### *Komparator*

- Daratumumab 16 mg/kg i.v. eller 1800 mg s.c. Serie 1-2: Dag 1, 8, 15 og 22 ud af 28. Serie 3-6: Dag 1 og 15 ud af 28. Serie 7 og >: Dag 1 ud af 28.  
Lenalidomid 25 mg p.o. på dag 1-21 ud af 28 dage i hver serie.
- Dexamethason 40 mg p.o. på dag 1, 8, 16 og 22 ud af 28 dage i hver serie.

Andele af patienter der får den intravenøse eller subkutane administrationsform af daratumumab bør kunne vælges i den sundhedsøkonomiske analyse.

#### *Effektmål*

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.



## 3.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi har IsaCarDex sammenlignet med DaraBorDex for patienter med myelomatose, som tidligere har modtaget en behandling?

### *Population*

Patienter med behandlingskrævende knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst én behandling, og som er lenalidomid-refraktære.

### *Intervention*

I serier af 28 dage til progression eller uacceptabel toksicitet:

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

### *Komparator*

- Daratumumab 16 mg/kg i.v. eller 1800 mg s.c. Serie 1-3: Dag 1, 8 og 15 ud af 21 dage. Serie 4-9: Dag 1 ud af 21 dage. Serie 9 og >: Dag 1 ud af 28.
- Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> s.c. Serie 1-9: Dag 1, 4, 8 og 11 ud af 21 dage.
- Dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 ud af 28 dage.

Andele af patienter der får den intravenøse eller subkutane administrationsform af daratumumab bør kunne vælges i den sundhedsøkonomiske analyse.

### *Effektmål*

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

## 3.3 Klinisk spørgsmål 3

Hvilken værdi har IsaCarDex sammenlignet med CarDex for patienter med myelomatose, som tidligere har modtaget en behandling?

### *Population*

Patienter med behandlingskrævende knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst én behandling, og som er lenalidomid-refraktære og bortezomib-intolerante.

### *Intervention*

I serier af 28 dage til progression eller uacceptabel toksicitet:

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





### Komparator

I serier af 28 dage til progression eller uacceptabel toksicitet:

- Carfilzomib 56 mg/m<sup>2</sup> i.v. på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 i hver serie. Dog 20 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 og 2 i serie 1.
- Dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 ud af 28 dage.

### Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

## 3.4 Effektmål

Medicinerådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 1. For hvert effektmål har Medicinerådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer Medicinerådet for valget af effektmål og MKRF.

**Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål**

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

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



### 3.4.1 Kritiske effektmål

#### *Samlet overlevelse*

Samlet overlevelse (overall survival, OS) er et præcist effektmål, defineret som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død, uanset årsag. Da behandlingsmålet ved knoglemarvskræft er at sikre længst mulig overlevelse under hensyntagen til patientens livskvalitet, er overlevelse et kritisk effektmål til vurderingen af effekten af nye lægemidler. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som medianoverlevelse. Den forventede mediane overlevelse hos den pågældende population er uklar, baseret på nuværende studiedata, idet OS-data er umodne i studierne POLLUX (DaraLenDex) og CASTOR (DaraBorDex) efter henholdsvis 44,3 måneder og 40 måneder [5,6].

Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel i medianoverlevelse er 3 måneder.

#### *Progressionsfri overlevelse*

Hvis data for overlevelse ikke vurderes at være modne af Medicinrådets sekretariat, ønsker fagudvalget at medtage progressionsfri overlevelse (PFS) som et surrogatmål for samlet overlevelse. PFS defineres som tiden fra randomisering til progression eller død, hvor progression bestemmes efter det standardiserede responskriterie udarbejdet af International Myeloma Working Group (IMWG) [7]. PFS er i metaanalyser vist at korrelere med overlevelse inden for behandling af myelomatose, både blandt nydiagnosticerede og hos patienter med relaps, eller som er behandlingsrefraktære [8,9]. PFS anvendes typisk som primært endepunkt i kliniske studier, fordi der ikke ved publikationstidspunktet forventes at foreligge modne data for OS. For patienter, der har modtaget en tidligere behandling, og som i 2. linje behandles med DaraLenDex er den mediane PFS 44,5 måneder baseret på POLLUX-studiedata [5]. Den mediane PFS for patienter behandlet med DaraBorDex er 16,7 måneder baseret på data fra CASTOR-studiet [6].

Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel i median PFS er 3 måneder.

#### *Behandlingsophør grundet uønskede hændelser*

Fagudvalget ønsker at vurdere et effektmål, der belyser tyngden af bivirkninger. Andelen af patienter, der ophører behandlingen pga. uønskede hændelser, er et effektmål, der udtrykker, hvor godt behandlingen tolereres af patienterne. Fagudvalget vurderer, at ophør af en behandling er et kritisk effektmål for vurderingen, da det kan begrænse mulighederne for effektive behandlinger. De behandlinger, der i dag anvendes til behandling af patienter i 2. linje, er bivirkningstunge, og 14,8 % og 10 % ophører behandlingen pga. uønskede hændelser i henholdsvis DaraLenDex- og DaraBorDex-behandling, baseret på studiedata [5,6].

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point mellem grupperne er klinisk relevant. Fagudvalget ønsker at vurdere data for den længst mulige opfølgningstid i studierne.



Ved indirekte sammenligninger af IsaCarDex med komparatorerne bør ansøger foretage en vurdering af, om sammenligningen af hændelsesfrekvenser kan foretages på forsvarlig vis på baggrund af studiedesign, opfølgningstid, dataindsamling, og hvordan de alvorlige uønskede hændelser er opgjort og rapporteret. Overvejelser omkring dette skal fremgå i den endelige ansøgning.

### 3.4.2 Vigtige effektmål

#### *Helbredsrelateret livskvalitet*

Livskvalitet er et vigtigt effektmål i vurderingen af behandlinger til knoglemarvskræft, fordi sygdommens symptomer og bivirkninger til behandlingerne kan påvirke patientens livskvalitet. Der findes ingen kurative behandlingsformer, og en række lægemidler gives kontinuerligt indtil relaps. Patienter med knoglemarvskræft er således i behandling en stor del af tiden.

Det hyppigst anvendte redskab til vurdering af livskvalitet inden for kliniske studier af knoglemarvskræft er det cancerspecifikke EORTC QLQ-C30. Spørgeskemaet indeholder 5 funktionskalaer, 3 symptomskalaer, 6 enkeltsymptomer samt en overordnet status for helbred og livskvalitet [10,11]. Der findes ikke en alment anerkendt mindste klinisk relevant forskel for dette spørgeskema. Det er undersøgt, hvor stor en ændring på skalaen, der i gennemsnit opfattes som en ændring i livskvalitet blandt patienter med knoglemarvskræft. Undersøgelsen har vist, at de patienter, som oplevede en forbedring i livskvalitet, i gennemsnit havde en ændring på +7,6 point, mens en forværring af livskvalitet var forbundet med en gennemsnitlig ændring på -12,1 point [12]. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at en forskel på mindst 10 point er klinisk relevant.

Hvis der ikke foreligger data fra EORTC QLQ-C30, foretrækkes data fra et andet valideret instrument, som er relevant for patienter med knoglemarvskræft, f.eks. det generiske EQ-5D eller andre generiske eller sygdomsspecifikke værktøjer.

#### *Andel patienter, der oplever bivirkninger af grad 3-4*

Fagudvalget ønsker at vurdere andelen af patienter, der oplever bivirkninger af grad 3-4. Sværhedsgraderne er defineret ud fra internationalt gældende kriterier for uønskede hændelser [13] (Grad 3: alvorlige, men ikke livstruende, kræver indlæggelse og begrænser patientens evne til at tage vare på sig selv. Grad 4: livstruende, akut behov for intervention).

Effektmålet belyser således mængden af bivirkninger, der er alvorlige for patienterne, og som kræver yderligere behandling. Fagudvalget vurderer, at det er et vigtigt effektmål for vurdering af behandlingerne. Mange af behandlingerne til knoglemarvskræft er bivirkningstunge, og afhængigt af behandlingslinjer kan over halvdelen af patienterne opleve bivirkninger af grad 3-4 (Jf. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. knoglemarvskræft, version 1.2). Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point mellem intervention og komparator er klinisk relevant.

#### *Kvalitativ gennemgang af bivirkninger*

Fagudvalget ønsker som supplement til effektmålet *behandlingsophør grundet bivirkninger* og *andel der oplever bivirkninger af grad 3-4* en opgørelse af de hyppigste



bivirkninger af enhver grad (dvs. som forekommer hos > 10 % af patienterne), der er rapporteret i de kliniske studier. Fagudvalget vil ud fra denne opgørelse vurdere tyngden af bivirkningsprofilen.

Fagudvalget vurderer, at den kvalitative gennemgang er et vigtigt effektmål for kategoriseringen af den kliniske merværdi.

## 4. Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (f.eks. NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Hvis disse data er tilstrækkelige til at kunne vurdere lægemidlet, vil Medicinrådet som hovedregel ikke anvende andre data<sup>1</sup>. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Hvis ansøger har kendskab til upublicerede data, der kan belyse eventuelle angivne mangler, kan de indgå/indsendes, jf. Medicinrådets kriteriepapir.

Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der ikke findes studier, hvor IsaCarDex er sammenlignet direkte med DaraLenDex og DaraBorDex. Derfor skal ansøger søge efter studier til en indirekte sammenligning. Der findes et studie, hvor IsaCarDex er sammenlignet direkte med CarDex. Dette kan anvendes til at besvare klinisk spørgsmål 3.

- Fase III (IKEMA) studie (NCT03275285): Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone (Kd) vs Kd in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)

Søgestrengene til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 og 2 fremgår af bilag 1. Derudover skal ansøger konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de, der er specificeret i protokollen, og artikler, der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

### Kriterier for litteratursøgning

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, f.eks. i form af

<sup>1</sup> For yderligere detaljer se [Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.

#### **Kriterier for udvælgelse af litteratur**

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med det/de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler først ekskludere på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i [PRISMA-Statement](#).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal virksomheden anvende et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen skal vurderes.

## 5. Den endelige ansøgning

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

#### **Studier og resultater**

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerne.

#### **Statistiske analyser**

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.



- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jf. appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

### **Metaanalyser**

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jf. appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'-modeller og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

### **Narrative analyser**

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetisér data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.



- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier, og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

### **Sundhedsøkonomiske analyser**

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.

En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men er en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:

- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.
- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.
- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.
- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, f.eks. behandlingstid eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.
- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser, hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.
- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen, uden diskontering og patientomkostninger.



## 6. Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad man kan have tiltro til den evidens, Medicinrådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

## 7. Andre overvejelser

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

Fagudvalget ønsker, at ansøger forholder sig til, om isatuximab kan anvendes i 2. linje til patienter, som har modtaget daratumumab i 1. linje, hvis daratumumab flyttes op i 1. linje.

Fagudvalget ønsker, at ansøger belyser bivirkninger hos patienter med lungesygdom, som behandles med isatuximab. Fagudvalget begrunder dette med erfaringer med DaraBorDex, som ikke bør være førstevalg til patienter med svært nedsat lungefunktion, da disse patienter ikke tåler daratumumab på grund af risikoen for infusionsrelaterede reaktioner ved første infusion. Det ønskes belyst, om tilsvarende problematik ses ved isatuximab.

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

## 8. Relation til behandlingsvejledning

Medicinrådet vil i forbindelse med vurderingen af isatuximab tage stilling til, om lægemidlet foreløbigt kan placeres i Medicinrådets behandlingsvejledning for knoglemarvskræft, version 1.0.





## 9. Referencer

1. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2017. 2017;[Danish]. Tilgængelig fra: [www.myeloma.dk](http://www.myeloma.dk)
2. Kræftens Bekæmpelse. Statistik om myelomatose [internet]. 2019 [citeret 20. februar 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/myelomatose-knoglemarvskraeft/statistik-myelomatose/>
3. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose) [internet]. København; 2019. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/12291/baggrund-for-medicinraadets-behandlingsvejledning-vedr-knoglemarvskraeft-myelomatose-vers-11.pdf>
4. Komarova NL, Boland CR. Cancer: calculated treatment. *Nature*. 2013;499(7458):291–2.
5. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia*. 2020;34(7):1875–84.
6. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, Nooka AK, Estell JA, Barreto W, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk* [internet]. 2020;20(8):509–18. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.09.623>
7. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538–48.
8. Cartier S, Zhang B, Rosen VM, Zarotsky V, Bartlett JB, Mukhopadhyay P, et al. Relationship between treatment effects on progression-free survival and overall survival in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of published clinical trial data. *Oncol Res Treat* [internet]. 2015;38(3):88–94. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25792079>
9. Félix J, Aragão F, Almeida JM, Calado FJ, Ferreira D, Parreira ABS, et al. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC Cancer* [internet]. 2013;13:122. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23497363>
10. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365–76.
11. EORTC Data Center. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual [internet]. Bruxelles: EORTC Data center; 2001. Tilgængelig fra: <http://www.eortc.be/qol/files/scmanualqlq-c30.pdf>
12. Kvam AK, Fayers P, Wisloff F. What changes in health-related quality of life matter to multiple myeloma patients? A prospective study. *Eur J Haematol*.



2010;84(4):345–53.

13. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health NCI. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. [internet]. 2017. Tilgængelig fra: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf)



# 10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

## Medicinrådets fagudvalg vedrørende knoglemarvskræft (myelomatose)

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

### Medicinrådets sekretariat

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



# 11. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.1	15. juni 2021	Subkutan administration er tilføjet som mulig administrationsform for daratumumab.
1.0	26. maj 2021	Godkendt af Medicinrådet.



# 12. Bilag

## Bilag 1: Søgestreng

### Klinisk spørgsmål 1 og 2

Søgestreng til PubMed:

#	Søgestreng	Kommentar
#1	Multiple Myeloma[mh]	
#2	(myeloma[tiab] OR myelomatosis[tiab] OR kahler disease[tiab])	
#3	(#1 OR #2)	
#4	relaps*[tiab] OR refractory[tiab] OR recurren*[tw] OR second-line[tiab] OR 2L[tiab] OR pretreated[tiab] OR previously treated[tiab] OR prior treatment[tiab]	Population
#5	#3 AND #4	
#6	isatuximab[nm] OR isatuximab[tiab] OR Sarclisa*[tiab]	
#7	carfilzomib[nm] OR carfilzomib[tiab] OR Kyprolis*[tiab]	
#8	Dexamethasone[mh] OR dexamethasone[tiab]	
#9	#6 AND #7 AND #8	
#10	daratumumab[nm] OR daratumumab[tiab] OR Darzalex*[tiab]	
#11	Lenalidomide[mh] OR lenalidomide[tiab] OR Revimid*[tiab] OR Revlimid*[tiab]	Intervention og komparatorer
#12	#8 AND #10 AND #11	
#13	Bortezomib[mh] OR bortezomib[tiab] OR Velcade*[tiab]	
#14	#8 AND #10 AND #13	
#15	#9 OR #12 OR #14	
#16	#5 AND #15	
#17	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt] OR case report[ti]	Eksklusionskriterier
#18	#16 NOT #17	



#19	english[la] AND hasabstract	Afgræsning til referencer på engelsk der har abstract
#20	#18 AND #19	Endelig søgning for klinisk spørgsmål 1 og 2

Søgestreng til CENTRAL:

#	Søgestreng	Kommentar
#1	[mh "Multiple Myeloma"]	
#2	(myeloma OR myelomatosis OR kahler* next disease):ti,ab,kw	
#3	#1 OR #2	Population
#4	(relaps* or recurren*):ti,ab,kw or (refractory or second-line or 2L or pretreated or pre-treated or ((previous* or prior) next (treat* or therap*))) :ti,ab	
#5	#3 AND #4	
#6	(isatuximab or Sarclisa*):ti,ab,kw	
#7	(carfilzomib or Kyprolis*):ti,ab,kw	
#8	[mh Dexamethasone]	
#9	dexamethason*:ti,ab,kw	
#10	#6 and #7 and (#8 or #9)	
#11	(daratumumab or Darzalex*):ti,ab,kw	
#12	[mh Lenalidomide]	Intervention og komparatorer
#13	(lenalidomide or Revimid* or Revlimid*):ti,ab,kw	
#14	(#8 or #9) and #11 and (#12 or #13)	
#15	[mh Bortezomib]	
#16	(bortezomib OR Velcade*):ti,ab,kw	
#17	(#8 or #9) and #11 and (#15 or #16)	
#18	#10 or #14 or #17	



#19	#5 and #18	
#20	("conference abstract" OR review):pt,ti	
#21	NCT*:au	
#22	("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so	Eksklusionskriterier
#23	(meeting or conference or proceedings):so	
#24	#20 or #21 or #22 or #23	
#25	#19 not #24	Endelig søgning til klinisk spørgsmål 1 og 2 Afgrænses til Trials