

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

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om 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 deres endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel vi undersøger, den behandling vi sammenligner med og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i Håndbog for Medicinrådets proces og metoder, som du kan finde Medicinrådets hjemmeside under 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 ansøgende virksomhed få besked.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 11. juni 2020

Ikrafttrædelsesdato 11. juni 2020

Dokumentnummer 78812

Versionsnummer 1.0



Indholdsfortegnelse

1	Begreber og forkortelser	2
2	Introduktion	3
2.1	Knoglemarvskræft	3
2.2	Isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason	3
2.3	Nuværende behandling	4
3	Kliniske spørgsmål	4
3.1	Klinisk spørgsmål 1	5
3.2	Klinisk spørgsmål 2	6
3.3	Effektmål	6
3.3.1	Kritiske effektmål	7
3.3.2	Vigtige effektmål	8
4	Litteratursøgning	8
5	Databehandling og -analyse	11
6	Evidensens kvalitet	12
7	Andre overvejelser	12
8	Relation til behandlingsvejledning	13
9	Referencer	14
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	16
11	Versionslog	17



1 Begreber og forkortelser

BOR:	Bortezomib
CAR	Carfilzomib
CI:	Konfidensinterval
DEX:	Dexamethason
ELO:	Elotuzumab
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC- QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment Quality of Life Questionnaire – Cancer (30 items)</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
HDT/STS:	Højdosiskemoterapi med stamcellestøtte
HR:	<i>Hazard ratio</i>
I.V.	Intravenøs
LEN:	Lenalidomid
NK:	<i>Natural killer</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
POM:	Pomalidomid
RR:	Relativ risiko
S.C.	Subkutan



2 Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Sanofi A/S, som ønsker, at Medicinrådet vurderer isatuximab (Sarclisa®) i kombination med pomalidomid og dexamethason til behandling af voksne patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har fået mindst to behandlinger. Vi modtog den foreløbige ansøgning den 5. februar 2020.

2.1 Knoglemarvskræft

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

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

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

2.2 Isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason

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

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



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

I serier a 28 dage til progression eller uacceptabel toksicitet:

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

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

2.3 Nuværende behandling

Behandlingen ved relaps af knoglemarvskræft er medicinsk. Behandlingen er oftest en kombination af flere lægemidler, som angriber kræftcellerne på forskellige måder, hvorved effekten generelt er større end ved behandling med et enkelt lægemiddel [7]. Behandlingen er ikke kurativ, så ud over forlænget overlevelse er målet med behandlingen at give patienterne længst mulige sygdomsfrie perioder med bedst mulig livskvalitet.

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

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

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, vi undersøger (interventionen), af den behandling vi sammenligner med (komparator(er)) og af effektmålene.

IsaPomDex er indiceret til patienter, der tidligere har modtaget mindst to behandlinger. De fleste af disse patienter vil have fået daratumumab indtil progression som en af deres tidligere behandlinger og dermed være refraktære over for daratumumab. Fagudvalget anslår, at ca. 80 % kan have fået daratumumab indtil progression. Da isatuximab og daratumumab begge binder til CD38, ønsker fagudvalget at opstille to kliniske spørgsmål, opdelt på om patienterne er refraktære over for daratumumab eller ej.



3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

Voksne patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget mindst to tidligere behandlinger inklusive lenalidomid og en proteasomhæmmer, som har haft progression på den seneste behandlingslinje, og som er refraktære for daratumumab.

Intervention

Isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason.

Komparator

Fagudvalget ønsker, at interventionen sammenlignes med nedenstående komparatorer, som vil være alternative behandlingsmuligheder, baseret på en individuel vurdering af patientens komorbiditeter og tidligere bivirkninger:

CarDex doseret som følger i serier a 28 dage indtil progression:

- Carfilzomib 20 mg/m² i.v. på dag 1 og 2 i serie 1. 56 mg/m² på dag 8, 9, 15, og 16 i serie 1. 56 mg/m² på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 fra serie 2.
- Dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23.

PomBorDex doseret som følger:

- Pomalidomid 4 mg (anbefalet startdosis) p.o. på dag 1-14 i gentagne 21-dages serier til progression.
- I de første 8 serier gives bortezomib 1,3 mg/m² i.v. eller s.c. på dag 1, 4, 8 og 11. Fra serie 9 og frem gives bortezomib 1,3 mg/m² s.c. på dag 1 og 8.
- I de første 8 serier gives dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12. Fra serie 9 og frem gives dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 8, og 9.

PomDex doseret som følger i serier a 28 dage indtil progression:

- Pomalidomid 4 mg p.o. på dag 1-21.
- Dexamethason 40 mg p.o. på dag 1, 8, 15 og 22.

Disse komparatorer er valgt, da de udgør standardbehandling til denne patientgruppe, som på dette stadie typisk vil være refraktære overfor lenalidomid og daratumumab. Fagudvalget anslår, at det gælder ca. 80 %, svarende til 160 patienter om året. De vil yderligere være behandlet med og eventuelt refraktære overfor bortezomib, når behandlingsforløbet følger Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft. Komparatorerne er ikke ligestillede i behandlingsvejledningen.

CarDex og PomBorDex er EMA-godkendt til patienter, der har modtaget mindst én tidligere behandling. PomDex er godkendt af EMA til patienter, der tidligere har modtaget mindst to tidligere behandlinger.

Da CarDex og IsaPomDex udover dexamethason, som ikke giver problemer med refraktæritet, ikke indeholder lægemiddelstoffer fra samme stofgruppe, vil de to behandlinger kunne anvendes efter hinanden. Sammenligningen med CarDex vil derfor belyse, hvilken af de to behandlinger der har den bedste effekt, og det derfor er mest hensigtsmæssigt at starte med.

Effektmål

Se Tabel 1.



3.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi har isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason sammenlignet med eksisterende standardbehandling til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst to behandlinger?

Population

Voksne patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget mindst to tidligere behandlinger inklusive lenalidomid og en proteasomhæmmer, og som har haft progression på den seneste behandlingslinje, og som ikke er refraktære for daratumumab.

Intervention

Isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason.

Komparator

Fagudvalget ønsker, at interventionen sammenlignes med nedenstående komparator, som vil være en alternativ behandlingsmulighed, baseret på en individuel vurdering af patientens komorbiditeter og tidligere bivirkninger:

PomDex doseret som følger i serier a 28 dage indtil progression:

- Pomalidomid 4 mg p.o. på dag 1-21.
- Dexamethason 40 mg p.o. på dag 1, 8, 15 og 22.

Nogle patienter vil efter to behandlinger ikke være refraktære overfor daratumumab. Fagudvalget anslår, at det drejer sig om højst 20 %, svarende til ca. 40 patienter om året. På grund af den behandling disse patienter har fået i første linje, vil de være refraktære eller intolerante overfor såvel lenalidomid som bortezomib. Derfor vil de ikke kunne få en behandling, hvor daratumumab kombineres med et af de to lægemidler. Disse patienter vil i 2. linje typisk være behandlet med CarDex. Populationen kan også indeholde patienter, der af andre årsager ikke er behandlet med daratumumab efter deres 1.-linjebehandling. Standardbehandling til denne patientgruppe vil være PomDex, når behandlingsforløbet følger Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft. PomDex er godkendt af EMA til patienter, der tidligere har modtaget mindst to tidligere behandlinger.

Effektmål

Se Tabel 1.

3.3 Effektmål

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

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

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed	Medianoverlevelse i antal måneder	3 måneder
	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Median progressionsfri overlevelse (PFS) i antal måneder	3 måneder



Behandlingsophør/bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter som ophører med behandling i studierne på grund af uønskede hændelser	Forskel på 10 procentpoint
	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Kvalitativ gennemgang af rapporterede bivirkninger	Ikke relevant
Helbredsrelateret livskvalitet	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Antal points ændring over tid målt med EORTC QLQ-C30	Forskel på 10 point

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

3.3.1 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, baseret på studiedata, er med de nuværende behandlingsmuligheder ca. 9 måneder [6]. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel i medianoverlevelse mellem intervention og komparator 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) [8]. PFS er i metaanalyser vist at korrelere med overlevelse indenfor behandling af myelomatose både blandt nydiagnosticerede og hos patienter med relaps, eller som er behandlingsrefraktære [9,10]. 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 mindst to tidligere behandlinger, inklusive lenalidomid og en proteasomhæmmer, er den mediane PFS 4-9 måneder, baseret på studiedata [11,12]. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel i PFS mellem intervention og komparator er 3 måneder.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Fagudvalget ønsker at vurdere et effektmål, der belyser tyngden af bivirkninger. Andelen af patienter, der ophører med 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 der er begrænsede muligheder for effektiv behandling efterfølgende. De behandlinger, der i dag anvendes til behandling af patienter, der tidligere har modtaget behandling, er bivirkningstunge, og 10-15 % ophører med behandlingen pga. uønskede hændelser, baseret på studiedata [13–15]. 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 IsaPomDex 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.



3.3.2 Vigtige effektmål

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Fagudvalget ønsker som supplement til effektmålet behandlingsophør grundet bivirkninger en opgørelse af de hyppigste bivirkninger af enhver grad (dvs., som forekommer hos > 10 % af patienterne) samt alle bivirkninger af grad 3-4, der er rapporteret i de kliniske studier, hvor IsaPomDex er undersøgt som behandling til patienter med knoglemarvskræft. Fagudvalget vil ud fra denne opgørelse vurdere håndterbarhed og tyngde af bivirkningsprofilen.

Ansøger bør foretage en vurdering af, om sammenligningen af hændelsesfrekvenser kan foretages på forsvarlig vis på baggrund af studiedesign, opfølgningstid, dataindsamling og hvordan bivirkningerne er opgjort og rapporteret. Overvejelser omkring dette skal fremgå i den endelige ansøgning.

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

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 indenfor kliniske studier af knoglemarvskræft er det cancerspecifikke EORTC QLQ-C30. Spørgeskemaet indeholder fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer, seks enkeltsymptomer samt en overordnet status for helbred og livskvalitet [16,17]. 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 [18]. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at en forskel på mindst 10 point er klinisk relevant.

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

4 Litteratursøgning

Medicinrådet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes en eller flere fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte tidsskrifter, hvor IsaPomDex er sammenlignet direkte med de valgte komparatorer.

Medicinrådet har fundet følgende fuldtekstartikel, som indeholder en direkte sammenligning mellem IsaPomDex og PomDex:

- **ICARIA-MM:** Attal et al. *Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study.* Lancet 2019; 394: 2096-107 [19]

Det er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare sammenligningen mellem IsaPomDex og PomDex ud fra de definerede effektmål. Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere fuldtekstartikler, men skal konsultere Det Europæiske



Lægemiddelagenturs (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Medicinrådet har ikke fundet fuldtekstartikler, der indeholder en direkte sammenligning mellem IsaPomDex og de øvrige komparatorer. Derfor skal ansøger søge efter artikler til en indirekte sammenligning. Søgestrengen fremgår nedenfor. Derudover skal ansøger konsultere Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgestreng til MEDLINE (via PubMed)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced>

#1	Multiple Myeloma[mh]	Søgetermer for populationen
#2	myeloma[tiab] OR myelomatosis[tiab] OR kahler disease[tiab]	
#3	#1 OR #2	
#4	isatuximab[nm]	Søgetermer for interventionen/ komparatorer
#5	isatuximab[tiab] OR Sarclisa[tiab]	
#6	pomalidomide[nm]	
#7	pomalidomid*[tiab] OR Imnovid*[tiab] OR Pomalyst*[tiab] OR Actimid*[tiab] OR CC4047[tiab] OR CC-4047[tiab]	
#8	Dexamethasone[mh]	
#9	dexamethason*[tiab]	
#10	(#4 OR #5) AND (#6 OR #7) AND (#8 OR #9)	
#11	carfilzomib[nm]	
#12	carfilzomib[tiab] OR Kyprolis*[tiab]	
#13	(#8 OR #9) AND (#11 OR #12)	
#14	Bortezomib[mh]	Søgestreng for indirekte sammenligning
#15	bortezomib[tiab] OR Velcade*[tiab]	
#16	(#6 OR #7) AND (#8 OR #9) AND (#14 OR #15)	
#17	#3 AND (#10 OR #13 OR #16)	
#18	("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh])	Afgrænsning, RCT (Cochrane filter)
#19	#17 AND #18	Eksklusion af ikke relevante publikationstyper
#20	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt]	
#21	#19 NOT #20	



Søgestreng til CENTRAL (via Cochrane Library)

<https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

#1	[mh "Multiple Myeloma"]	Søgetermer for populationen
#2	(myeloma OR myelomatosis OR "kahler* disease"):ti,ab,kw	
#3	#1 OR #2	
#4	(isatuximab OR Sarclisa):ti,ab,kw	Søgetermer for interventionen/komparatorer
#5	(pomalidomid* OR Imnovid* OR Pomalyst* OR Actimid*):ti,ab,kw	
#6	[mh Dexamethasone]	
#7	dexamethason*:ti,ab,kw	
#8	#4 AND #5 AND (#6 OR #7)	
#9	(carfilzomib OR Kyprolis*):ti,ab,kw	
#10	(#6 OR #7) AND #9	
#11	[mh Bortezomib]	
#12	(bortezomib OR Velcade*):ti,ab,kw	
#13	#5 AND (#6 OR #7) AND (#11 OR #12)	
#14	#3 AND (#8 OR #10 OR #13)	Søgestreng for indirekte sammenligning
#15	("conference abstract" OR review):pt	Eksklusion af ikke relevante publikationstyper
#16	NCT*:au	
#17	("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so	
#18	#15 OR #16 OR #17	
#19	#14 NOT #18	#19 = endelig søgning

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 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 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 ekskludere først 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 (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

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.

In- og eksklusionskriterier: De inkluderede studier skal være randomiserede kontrollerede forsøg og skal stemme overens med de kliniske spørgsmål, hvad angår de beskrevne populationer, komparatorer og indeholde minimum et relevant effektmål.

5 Databehandling og -analyse

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

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne. Herunder ønskes en redegørelse for hvilke behandlinger patienterne i studierne har fået tidligere.
- 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 mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerterne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemethode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode, der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jævnfør 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 (jævnfør 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'- 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.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

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

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 angiver, i hvor høj grad vi kan have tiltro til den evidens, vi baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7 Andre overvejelser

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

Da refraktæritet for daratumumab er et eksklusionskriterie i det kliniske studie ICARIA-MM, bedes ansøger redegøre for, hvorvidt der er dokumentation for effekt af isatuximab efter behandling med daratumumab.



8 Relation til behandlingsvejledning

Fagudvalget vil i forbindelse med vurderingen af isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason tage stilling til, hvor det foreløbig kan placeres i Medicinrådets fælles regionale behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft.



9 Referencer

1. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2017. 2017;[Danish].
2. Kræftens Bekæmpelse. Statistik om myelomatose [internet]. 2019 [citeret 20. februar 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/myelomatose-knoglemarvskraeft/statistik-myelomatose/>
3. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose). København; 2019.
4. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Dansk Myelomatose Database [internet]. [citeret 10. oktober 2017]. Tilgængelig fra: <http://www.myeloma.dk>
5. Raab MS, Cavo M, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *Br J Haematol.* 2016;175(1):66–76.
6. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia.* 2012;26(1):149–57.
7. Komarova NL, Boland CR. Cancer: calculated treatment. *Nature.* 2013;499(7458):291–2.
8. 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.
9. 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.* 2015;38(3):88–94.
10. 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.* 2013;13:122.
11. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, Hofmeister CC, Baz R, Jagannath S, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood.* 2014;123(12):1826–32.
12. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1055–66.
13. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng WJ, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):1327–37.
14. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica.* 2018;
15. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, White D, Benboubker L, Cook G, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica.* 2018;103(12):2088–96.
16. 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.
17. EORTC Data Center. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Bruxelles: EORTC Data center; 2001.



18. 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.
19. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10214):2096–107.



10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende knoglemarvskræft

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

Medicinrådets sekretariat

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



11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	11. juni 2020	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk