

Medicinrådets protokol
for vurdering af
lenalidomid i
kombination med
bortezomib og
dexamethason til
behandling af tidligere
ubehandlede patienter
med knoglemarvskræft

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som ansøger skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	12. april 2019
Ikrafttrædelsesdato	15. april 2019
Dokumentnummer	46990
Versionsnummer	1.0

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.

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 15. april 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål.....	5
4	Baggrund.....	5
4.1	Nuværende behandling	5
4.2	Lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason.....	6
5	Kliniske spørgsmål	6
5.1	Klinisk spørgsmål	6
5.2	Valg af effektmål	7
5.2.1	Kritiske effektmål	8
5.2.2	Vigtige effektmål	9
6	Litteratursøgning.....	10
7	Databehandling og analyse	10
8	Andre overvejelser	11
9	Referencer	12
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	14
11	Bilag 1 – Søgeprotokol	15
12	Versionslog	17

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Revlimid®
Generisk navn	Lenalidomid
Firma	Celgene
ATC-kode	L04 AX04
Virkningsmekanisme	Lenalidomid binder til proteinet cereblon og hæmmer dets funktion. Proteinet findes i knoglemarvens celler og er involveret i blandt andet cellens stofskifte, signalering og i dannelsen af nye blodkar.
Administration/dosis	<p>Først 8 serier af 21 dage med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomid 25 mg p.o. på dag 1-14 • Bortezomib 1,3 mg/m² s.c. på dag 1, 4, 8 og 11 • Dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 <p>Dernæst serier af 28 dage til progression med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomid 25 mg p.o. på dag 1-21 • Dexamethason 40 mg p.o. på dag 1, 8, 15 og 22
Forventet EMA-indikation	Lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason til voksne patienter med tidligere ubehandlet knoglemarvskræft, som ikke er egnede til stamcelletransplantation.

2 Forkortelser

BorLenDex: Lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason

CI: Konfidensinterval

EMA: *European Medicines Agency*

EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*

EPAR: *European Public Assessment Report*

GRADE: System til vurdering af evidens (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)

HDT/STS: Højdosisk kemoterapi med stamcellestøtte

HR: *Hazard ratio*

ITT: *Intention to treat*

OR: *Odds ratio*

PFS: Progressionsfri overlevelse

PICO: Population, Intervention, Komparator, Effektmål

QLQ-C30: *Quality of Life Questionnaire Core-30*

RR: Relativ risiko

SMD: *Standardized mean difference*

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes besvaret i vurderingen af lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason (BorLenDex) som mulig standardbehandling af behandlingsnaive patienter med knoglemarvskræft. I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og effektmål, der skal præsenteres data for i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende BorLenDex modtaget den 7. marts 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning vedrørende vurdering af BorLenDex, sammenlignet med dansk standardbehandling (komparator). For alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal der foretages sammenlignende analyser mellem BorLenDex og komparator, af både absolutte og relative værdier for de specificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1 og 2). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

4 Baggrund

Knoglemarvskræft er en uhelbredelig, livstruende og livsforkortende, men behandlingsfølsom hæmatologisk kræftsygdom. Sygdommen skyldes, at en type af hvide blodlegemer 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, for eksempel træthed og åndenød. Ændringerne i knoglemarven fremmer aktiviteten af celler, som nedbryder knoglerne og reducerer aktiviteten af 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 protein i blod og urin, som kaldes M-komponent. M-komponenten dannes af de maligne plasmaceller og er et ikkefunktionelt immunoglobulin eller dele heraf. Hos nogle patienter vil M-komponenten give anledning til nyreskader eller egentligt nyresvigt [1].

Knoglemarvskræft er den næsthøypigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark, hvor i alt ca. 1.800 patienter anslås at leve med sygdommen. Der diagnosticeres ca. 450 nye patienter om året i Danmark, og medianalder ved diagnose er ca. 71 år. Ca. 20 % af de nydiagnosticerede patienter er ikke behandlingskrævende ved diagnosetidspunktet, og der er således ca. 360 behandlingskrævende patienter årligt, der skal have deres første behandling [2].

4.1 Nuværende behandling

Behandling af myelomatose varetages af de hæmatologiske afdelinger. Den medicinske behandling består ofte af flere lægemidler i kombination, da kræftcellerne på den måde angribes på flere måder, og effekten er generelt større end ved behandling med et enkelt lægemiddel [3]. Behandlingen er ikke kurativ, men målet med behandlingen er at opnå længst mulig overlevelse med færrest mulige bivirkninger, perioder med symptomfrihed, længerevarende behandlingsfri perioder og bedst mulig livskvalitet. Nydiagnosticerede patienter inddeles overordnet i to patientgrupper, efter hvorvidt de er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT/STS) eller ej. Dette afgøres på baggrund af almentilstand og komorbiditet (om patienten har andre sygdomme). Patienter med knoglemarvskræft, som er yngre end 65-70 år og uden betydende komorbiditet, behandles med HDT/STS, såfremt de ønsker det. Denne behandling er internationalt anerkendt som det bedste valg uden ligeværdige alternativer [4-6].

Patienter med behandlingskrævende knoglemarvskræft, som ikke er kandidater til HDT/STS, tilbydes andre medicinske kombinationsbehandlinger [7]. Patientpopulationen udgør ca. 240 patienter årligt. Blandt de nuværende behandlingsmuligheder anvendes oftest en kombination af enten bortezomib, melphalan og

prednison (BorMelPred) eller lenalidomid og dexamethason (LenDex) [8]. Samlet set har disse patienter en median progressionsfri overlevelse på ca. 18 måneder [2].

De patienter, der behandles med HDT/STS, har en væsentlig bedre prognose end de, der ikke er kandidater til denne behandling. 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 median overlevelse på ca. 3 år. Denne gruppe omfatter især patienter over 70 år og inkluderer de ældste patienter. Den samlede medianoverlevelse for hele gruppen af patienter med myelomatose er 5 år. Den mediane overlevelse i baggrundsbefolkningen er for 60-årige ca. 24 år og for 70-årige ca. 16 år, baseret på beregninger af estimater fra Danmarks Statistik, www.dst.dk.

4.2 Lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason

Lenalidomid tilhører gruppen af immunmodulerende stoffer, som binder til proteinet cereblon og hæmmer dets funktion. Proteinets findes i knoglemarvens celler og er involveret i blandt andet cellens stofskifte, signalering og i dannelsen af nye blodkar. Behandling med immunmodulerende stoffer hæmmer derfor både kræftcellernes deling og deres forsyning af næringsstoffer fra blodet. Lenalidomid har været godkendt til behandling af myelomatose siden 2007 og indgår som det ene lægemiddel i mange behandlingskombinationer.

BorLenDex skal til behandling af patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS, doseres som følger:

Først 8 serier af 21 dage med

- Lenalidomid 25 mg p.o. på dag 1-14
- Bortezomib 1,3 mg/m² s.c. på dag 1, 4, 8 og 11
- Dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12

Dernæst serier af 28 dage til progression med

- Lenalidomid 25 mg p.o. på dag 1-21
- Dexamethason 40 mg p.o. på dag 1, 8, 15 og 22

5 Kliniske spørgsmål

Det kliniske spørgsmål, fagudvalget ønsker at besvare i vurderingen af den kliniske merværdi for lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason, fremgår nedenfor og indeholder en specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet til interventionen (komparator) og effektmål.

5.1 Klinisk spørgsmål

Hvad er værdien af lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason sammenlignet med nuværende klinisk praksis til tidligere ubehandlede behandlingskrævende patienter med knoglemarvskræft, der ikke er kandidater til HDT/STS?

Population

Tidligere ubehandlede patienter med behandlingskrævende knoglemarvskræft der ikke er kandidater til HDT/STS.

Intervention

Lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason.

Komparator

Fagudvalget vil gerne sammenligne interventionen med nuværende dansk klinisk praksis, som er enten lenalidomid og dexamethason i minimum 18 måneder eller bortezomib i kombination med melphalan og prednisolon.

Lenalidomid og dexamethason, doseret som følger:

Serier af 28 dages varighed i minimum 18 måneder eller til progression

- Lenalidomid 25 mg p.o. på dag 1-21
- Dexamethason 40 mg p.o. på dag 1, 8, 15, og 22

Bortezomib, melphalan og prednisolon doseret som følger:

9 serier af 35 dages varighed med

- Bortezomib s.c. 1,3 mg/m² på dag 1, 8, 15 og 22
- Melphalan p.o. 9 mg/m² på dag 1, 2, 3, 4
- Prednisolon p.o. 100 mg på dag 1, 2, 3, 4

Effektmål

De effektmål, fagudvalget ønsker at vurdere, fremgår af tabel 1.

5.2 Valg af effektmål

I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den *retningsgivende* mindste klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den tidligere metode og afspejler den mindste forskel, som, fagudvalget vurderer, er klinisk relevant. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den *justerede* mindste klinisk relevante forskel. Den justerede værdi vil være det halve af den retningsgivende værdi i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den *retningsgivende mindste klinisk relevante forskel* end på 'ingen forskel' (absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. Der ønskes både punktestimater og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1 summerer de effektmål fagudvalget ønsker at se data for i vurderingen af lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason som behandling af tidligere ubehandlede patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS. Tabellen angiver effektmålenes vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og kategori for det kliniske spørgsmål.

Tabel 1: Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre kategorier ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse	Kritisk	Dødelighed	Median overlevelse	3 mdr. ved behandlinger af samme varighed 6 mdr. ved behandlinger af forskellig varighed	-
	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger*	Median PFS	3 mdr. ved behandlinger af samme varighed 6 mdr. ved behandlinger af forskellig varighed	-
Behandlingsophør	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel der ophører behandling pga. uønskede hændelser	Forskel på 10 %-point mellem grupperne	Forskel på 5 %-point mellem grupperne
Livskvalitet	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Antal pointændring over tid målt med EORTC QLQ-C30	Forskel på 10 point mellem grupperne	Forskel på 5 point mellem grupperne
Bivirkninger	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Kvalitativ gennemgang	-	-

* Da PFS er et sammensatteffektmål, som indeholder både progression og død anvendes væsentlighedskriterierne for kategorien *Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger*.

5.2.1 Kritiske effektmål

Samlet overlevelse

Samlet overlevelse (overall survival, OS) er et præcist effektmål, der enten kan opgøres som sandsynligheden for at dø indenfor en fast opfølgningstid eller som en median overlevelsesperiode. Overlevelse defineres 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 for vurderingen af nye lægemidler. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som median overlevelse. Fagudvalget ønsker at skelne mellem, hvorvidt komparator er en tidsbegrænset eller kontinuert behandling, idet de forventer en større effektforskel, når interventionen sammenlignes med en komparator, hvor behandlingen er tidsbegrænset. Derfor vurderer fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel er 3 måneder, hvis intervention og komparator har

samme varighed og 6 måneder, hvis intervention og komparator har forskellig varighed. Dette er fastsat på baggrund af den mediane overlevelse på ca. 3 år.

Fagudvalget ønsker at medtage PFS som et surrogatmål for samlet overlevelse, såfremt data for overlevelse ikke er modne. For patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS, er den mediane PFS ca. 18 måneder [9]. Fagudvalget vurderer, at PFS bør være et vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer, at mindste klinisk relevante forskel i PFS er 6 måneder, når komparator er tidsbegrænset og 3 måneder, når komparator er tidsubegrænset behandling.

Fagudvalget ønsker at vurdere data for den længst mulige opfølgningstid i studierne.

PFS defineres som tiden fra randomisering til progression eller død, hvor progression bestemmes efter det standardiserede responskriterie [10]. PFS er i en metaanalyse vist at korrelere med overlevelse indenfor behandling af myelomatose [11,12] og anvendes typisk som primært endepunkt i kliniske studier, fordi der ikke ved publikationstidspunktet forventes at foreligge modne data for OS. Derudover afspejler PFS varigheden af de perioder, hvor patienterne opnår symptomfrihed og dermed formodet bedre livskvalitet.

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, og fagudvalget vurderer, at det er et kritisk effektmål for vurderingen. Behandlinger til myelomatose er relativt bivirkningstunge, og 10-20 % ophører behandlingen pga. uønskede hændelser. 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.

5.2.2 Vigtige effektmål

Helbredsrelateret livskvalitet

Livskvalitet er et vigtigt effektmål i vurderingen af behandling af knoglemarvskræft, fordi sygdommen manifesterer sig ved en række symptomer og behandlingsmulighederne ved en række bivirkninger, som direkte påvirker patientens livskvalitet. Desuden findes endnu ingen kurative behandlingsformer, og en række af lægemidlerne gives kontinuerligt indtil relaps. Målinger af livskvalitet vil dermed også udtrykke, om patienten oplever, at eventuelle bivirkninger eller behov for ambulans behandling har betydende indflydelse på livskvaliteten. Det hyppigst anvendte redskab til vurdering af livskvalitet indenfor kliniske studier af knoglemarvskræft er det cancerspecifikke EORTC QLQ-C30-skema. Redskabet indeholder fem funktionelle skalaer, tre symptomskalaer, seks enkeltsymptomer samt en overordnet status for helbred og livskvalitet [13,14]. Der findes ikke en alment anerkendt mindste klinisk relevant forskel for dette måleredskab. Det er undersøgt, hvor stor en ændring på skalaen der i gennemsnit opfattes som en ændring i livskvalitet blandt patienter med knoglemarvskræft [15]. Et studie viste, 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 [16]. 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 sygdomsspecifikke værktøjer.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Fagudvalget ønsker som supplement til effektmålet behandlingsophør grundet bivirkninger en kvalitativ gennemgang af de hyppigste bivirkninger af enhver grad (forekommer hos > 10 % af patienterne) samt alle bivirkninger af grad 3-4, der er rapporteret i de kliniske studier, hvor lenalidomid i kombination med bortezomib er undersøgt som behandling til nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft. Fagudvalget

vil ud fra denne gennemgang vurdere håndterbarhed og tyngde af bivirkningsprofilen. Fagudvalget vurderer, at den kvalitative gennemgang er vigtig for kategoriseringen af den kliniske merværdi.

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler, hvor BorLenDex er sammenlignet direkte med komparatorerne. Sekretariatet fandt følgende artikel, som er relevant, og som kan anvendes til direkte sammenligning af interventionen og komparatoren lenalidomid i kombination med dexamethason:

- Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10068):519–27. [17]

Virksomheden skal derfor søge efter yderligere studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning med den anden komparator, bortezomib i kombination med melphalan og prednisolon. Det betyder, at der både skal søges efter primærstudier af interventionens effekt og efter primærstudier af effekten af komparator. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene kan findes i bilag 1. Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Virksomheden skal først ekskludere artikler på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

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

Inklusions- 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 ét relevant effektmål. Studier, der ikke er fase 3-studier, ekskluderes.

7 Databehandling og analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Fagudvalget ønsker udover de i ansøgningsskemaet angivne karakteristika at se karakteristik af patienternes cytogenetik, stadieinddeling (ISS), antallet og type af tidligere behandlinger og nyrefunktion.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for

ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke PICO-spørgsmål. Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, angives og begrundes dette.

Oplysning om, hvor data på de enkelte effektmål stammer fra, begrundelse for eventuelle afvigelser fra EPAR samt beskrivelse af, hvilke analysemetoder der er blevet anvendt til hvilke effektmål, skal fremgå. Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (for eksempel responsrater, uønskede hændelser, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans. Såfremt metaanalyse vil være relevant, ønskes en vurdering af, om studierne er homogene nok til at sammenlignes i en metaanalyse eller en netværksmetaanalyse.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemethode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

8 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.

9 Referencer

1. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2017. 2017;[Danish]. Tilgængelig fra: www.myeloma.dk
2. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Dansk Myelomatose Database [internet]. [citeret 10. oktober 2017]. Tilgængelig fra: <http://www.myeloma.dk>
3. Komarova NL, Boland CR. Cancer: Calculated treatment. *Nature* [internet]. 2013;499(7458):291–2. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1038/499291a>
4. Attal M, Arousseau JEANUCH, Toppa ANNEAS, Otto JEANAS. a Prospective , Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma. 1996;91–7.
5. Child JA, Morgan G, Davies F, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [internet]. 2003;348(19):1875–83. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa022794>
6. Levy V, Katsahian S, Femand JP, Mary JY, Chevret S. A meta-analysis on data from 575 patients with multiple myeloma randomly assigned to either high-dose therapy or conventional therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(4):250–60.
7. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2016. 2016; Tilgængelig fra: www.myeloma.dk
8. RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin). Baggrundsnotat for behandling af patienter med myelomatose [internet]. København: RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin); 2016. s. 1–36. Tilgængelig fra: <http://www.regioner.dk/media/4116/bgn-myelomatose-inkl-bilag-feb-2016.pdf>
9. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Dansk Myelomatose Database Årsrapport 2017. 2018;(december):1–73.
10. 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.
11. 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>
12. 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>
13. 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.
14. 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>
15. Nielsen LK, Jarden M, Andersen CL, Frederiksen H, Abildgaard N. A systematic review of health-related quality of life in longitudinal studies of myeloma patients. *Eur J Haematol*. 2017;99(1):3–17.
16. 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.

17. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* [internet]. 2017;389(10068):519–27. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31594-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31594-X)

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende knoglemarvskræft (myelomatose)

Formand	Indstillet af
Ulf Christian Frølund Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Sjælland
Medlemmer	Udpeget af
Asta Svirskaité Overlæge	Region Nordjylland
Anja Klostergaard Afdelingslæge	Region Midtjylland
Per Trøllund Specialeansvarlig overlæge	Region Syddanmark
Carsten Helleberg Overlæge	Region Hovedstaden
Lisbeth Egeskov Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
<i>En patient/patientrepræsentant</i>	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
Sekretariatets arbejdsgruppe: Karen Kleberg Hansen (projekt- og metodeansvarlig) Louise Klokke Madsen (projektdeltager) Annette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistisk chefkonsulent) Jesper Skov Neergaard (informationsspecialist) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

11 Bilag 1 – Søgeprotokol

MEDLINE via PubMed

#	Søgestreng	Kommentar
1	“Multiple Myeloma”[Mesh]	
2	myeloma*[tiab] OR ndmm*[tiab] OR (kahler*[tiab] AND (disease[tiab] OR morbus[tiab]))	
3	#1 OR #2	Population
4	“lenalidomide”[Mesh]	
5	lenalidomid*[tiab] OR revlimid*[tiab] OR revimid*[tiab] OR cc-5013*[tiab] OR cc5013*[tiab] OR cdc-501*[tiab] OR cdc-5013*[tiab] OR cdc501*[tiab] OR cdc5013*[tiab] OR enmd-0997*[tiab] OR enmd0997*[tiab] OR imid-3*[tiab] OR imid3*[tiab]	
6	#4 OR #5	
7	“bortezomib”[Mesh]	
8	Bortezomib*[tiab] OR velcade*[tiab] OR mg-341*[tiab] OR mg341*[tiab] OR mln-341*[tiab] OR mln341*[tiab] OR ldp-341*[tiab] OR ldp341*[tiab] OR PS-341*[tiab] OR PS341*[tiab]	
9	#7 OR #8	
10	“dexamethasone”[Mesh]	
11	dexametason*[tiab] OR dexamethason*[tiab] OR Adexon*[tiab] OR Aeroseb-dex*[tiab] OR Decaderm*[tiab] OR Decadron*[tiab] OR Decaject*[tiab] OR Decameth*[tiab] OR Decaspray*[tiab] OR Dectancyl*[tiab] OR DexacORt*[tiab] OR Dexafarm*[tiab] OR Dexafree*[tiab] OR Dexapos*[tiab] OR Dexa-Rhinospray*[tiab] OR Dexa-sine*[tiab] OR Dexason*[tiab] OR Dexone*[tiab] OR dexpak*[tiab] OR Dexsol*[tiab] OR FORtecORtin*[tiab] OR GammacORten*[tiab] OR Hexadecadrol*[tiab] OR Hexadrol*[tiab] OR Isopto-Dex*[tiab] OR Loverine*[tiab] OR Luxazone*[tiab] OR Maxidex*[tiab] OR Maxitrol*[tiab] OR MethylfluORprednisolone*[tiab] OR MillicORten*[tiab] OR ORadexon*[tiab] OR Ozurdex*[tiab] OR Sofradex*[tiab] OR Superprednol*[tiab] OR Visumetazone*[tiab]	
12	#10 OR #11	
13	#6 AND #9 AND #12	Intervention
14	"Melphalan"[Mesh]	
15	melphalan*[tiab] or melphelan*[tiab] or melfalan*[tiab] or medphalan*[tiab] or merphalan*[tiab] or sarcolysin*[tiab] or sarkolysin*[tiab] or alkeran*[tiab] or "phenylalanine mustard"[tiab]	
16	#14 OR #15	
17	"Prednisone"[Mesh]	
18	prednison*[tiab] or dehydrocortison*[tiab] or delta-cortison*[tiab] or rectodelt*[tiab] or sterapred*[tiab] or ultracorten*[tiab] or winpred*[tiab] or cortan*[tiab] or panafcort*[tiab] or decortin*[tiab] or dacortin*[tiab] or decortisyl*[tiab] or deltason*[tiab] or encorton*[tiab] or liquid-pred*[tiab] or meticorten*[tiab] or panasol*[tiab] or prednidib*[tiab] or pronison*[tiab] or sone*[tiab]	
19	#17 OR #18	
20	#16 AND #9 AND #19	Komparator #2
21	#13 OR #20	Intervention eller komparator #2
22	#3 AND #21	
23	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomised[tiab] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT (animals[mh] NOT humans [mh])	Cochrane RCT filter
24	#22 AND #23	Endelig søgning

Central via Cochrane library

#	Søgestreng	Kommentar
1	[mh "Multiple Myeloma"]	
2	(myeloma* or ndmm* or ((kahler or kahler's or kahler*) next (disease or morbus))):ti,ab,kw	
3	{or #1-#2}	Population
4	[mh Lenalidomide]	
5	(lenalidomide* or revlimid* or revimid* or cc-5013* or cc5013* or cdc-501* or cdc-5013* or cdc501* or cdc5013* or enmd-0997* or enmd0997* or imid-3* or imid3*):ti,ab,kw	
6	{or #4-#5}	
7	[mh Bortezomib]	
8	(bortezomib* or velcade* or mg-341* or mg341* or mln-341* or mln341* or ldp-341* or ldp341* or PS-341* or PS341*):ti,ab,kw	
9	{or #7-#8}	
10	[mh Dexamethasone]	
11	(dexametason* or dexamethason* or Adexon* or Aeroseb-dex* or Aphthasolone* or Decaderm* or Decadron* or Decaject* or Decameth* or Decaspray* or Dectancyl* or Degabina* or Dexabion* or Dexacen* or Dexacort* or Dexafarm* or Dexafree* or Dexair* or Dexalaf* or Dexalergin* or Dexameral* or Dexamonozon* or Dexapos* or Dexa-Rhinospray* or Dexa-sine* or Dexason* or Dexatotal* or Dexone* or dexpak* or Dexasol* or Dropodex* or Flourmethylprednisolone* or Fortecortin* or Gammacorten* or Hexadecadrol* or Hexadrol* or Isopto-Dex* or Loverine* or Luxazone* or Martapan* or Maxidex* or Maxitrol* or Methylfluorprednisolone* or Millicorten* or Monopex* or Neofordex* or Oradexon* or Ozurdex* or Sofradex* or Superprednol* or Visumetazone*):ti,ab,kw	
12	{or #10-#11}	
13	#6 and #9 and #12	Intervention
14	[mh Melphalan]	
15	(melphalan* or melphelan* or melfalan* or medphalan* or merphalan* or sarcolysin* or sarkolysin* or alkeran* or "phenylalanine mustard"):ti,ab,kw	
16	{or #14-#15}	
17	[mh Prednisone]	
18	(prednison* or dehydrocortison* or delta-cortison* or rectodelt* or sterapred* or ultracorten* or winpred* or cortan* or panafcort* or decortin* or dacortin* or decortisyl* or deltason* or encorton* or liquid-pred* or meticorten* or panasol* or prednidib* or pronison* or sone*):ti,ab,kw	
19	{or #17-#18}	
20	#16 and #9 and #19	Komparator #2
21	#13 or #20	Intervention eller komparator
22	#3 and #21	
23	"conference abstract":pt	
24	#22 not #23	Endelig søgning

12 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	12. april 2019	Godkendt af Medicinrådet.