

Medicinrådets vurdering
af klinisk værdi for
lenalidomid i
kombination med
bortezomib og
dexamethason til
behandling af tidligere
ubehandlede patienter
med knoglemarvskræft
der ikke er kandidater til
højdosis kemoterapi med
stamcellestøtte

Om Medicinrådet

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

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

Nye lægemidler og indikationsudvidelser 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 vurderingen

Vurderingen af et nyt lægemiddel er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	28. august 2019
Ikrafttrædelsesdato	28. august 2019
Dokumentnummer	55706
Versionsnummer	1.0

© 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, 28. august 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer.....	4
2	Medicinrådets konklusion.....	4
3	Forkortelser.....	6
4	Formål.....	7
5	Baggrund.....	7
5.1	Knoglemarvskræft.....	7
5.2	Nuværende behandling.....	7
5.3	Anvendelse af lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason.....	8
6	Metode.....	8
7	Litteratursøgning.....	10
8	Databehandling.....	10
9	Lægemidlets værdi.....	10
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1 (komparator LenDex).....	10
9.1.1	Gennemgang af studier.....	11
9.1.2	Resultater og vurdering.....	11
9.1.3	Evidensens kvalitet.....	15
9.2	Konklusion klinisk spørgsmål 2 (komparator BorMelPred).....	15
9.2.1	Gennemgang af studier.....	15
9.2.2	Resultater og vurdering.....	18
9.2.3	Evidensens kvalitet.....	21
10	Andre overvejelser.....	21
11	Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	21
12	Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	22
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	22
14	Referencer.....	23
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	25
16	Versionslog.....	26
17	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler.....	27
17.1	Cochrane Risk of Bias.....	27
17.1.1	SWOG S-0777.....	27
17.1.2	VISTA.....	28
17.1.4	GEM-2005.....	29
17.1.5	GIMEMA.....	30
17.1.6	ALCYONE.....	31

17.1.8	UPFRONT	32
17.1.9	CLARION	33
17.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten.....	34

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Revlimid®
Generisk navn	Lenalidomid
Firma	Celgene Europe Ltd
ATC-kode	L04AX04
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	I de første 8 serier a 21 dage: <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 Dernæst serier a 28 dage til progression med: <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
EMA-indikation	Lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason til voksne patienter med tidligere ubehandlet knoglemarvskræft som ikke er egnede til stamcelletransplantation.

2 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet har sammenlignet lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason til tidligere ubehandlede patienter med knoglemarvskræft, der ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. Der er sammenlignet med to komparatorer – lenalidomid i kombination med dexamethason og bortezomib i kombination med melphalan og prednisolon.

Medicinrådet vurderer, at lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason giver en merværdi af ukendt størrelse sammenlignet med lenalidomid og dexamethason. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason sammenlignet med bortezomib, melphalan og prednisolon ikke kan kategoriseres, men at kombinationen samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end komparatoren. Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.

I behandlingsvejledningen er de to komparatorer ligestillet på baggrund af en indirekte sammenligning.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

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

3 Forkortelser

BorLenDex: Lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason

BorMelPred: Lenalidomid i kombination med melphalan og prednison

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: Højdosiskemoterapi med stamcellestøtte

HR: *Hazard ratio*

ITT: *Intention to treat*

LenDex: Lenalidomid + dexamethason

LL: Lower limit (nedre grænse af konfidensintervallet)

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*

TEAE: *Treatment emergent adverse event*

UL: Upper limit (øvre grænse af konfidensintervallet)

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason til tidligere ubehandlede patienter med knoglemarvskræft, der ikke er egnede til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT/STS) er at vurdere den værdi, lægemidlet har i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparator(er)).

Med udgangspunkt i vurderingen og en omkostningsanalyse udarbejdet af AmgroS beslutter Medicinrådet, om lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason kan anbefales som mulig standardbehandling.

5 Baggrund

5.1 Knoglemarvskræft

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].

5.2 Nuværende behandling

Behandling af knoglemarvskræft 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 medianoverlevelse 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 knoglemarvskræft 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.

5.3 Anvendelse af 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.

Lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason (BorLenDex) skal til behandling af patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS, doseres som følger:

Først 8 serier a 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 a 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

Fagudvalget anslår, at den gennemsnitlige behandlingsvarighed ligger tæt på den mediane PFS, som er ca. 40 mdr. baseret på studiedata [10]. Det kan være overestimeret, da nogle patienter ønsker at ophøre behandlingen forud for progression.

Fagudvalget har i behandlingsvejledningen for knoglemarvskræft anbefalet BorLenDex til 60 % af patientpopulationen (tidligere ubehandlede patienter der ikke er kandidater til HDT/STS), såfremt Medicinrådet vurderer, at der er et rimeligt forhold mellem værdien af kombinationen og omkostningerne forbundet med behandlingen og dermed anbefaler den som standardbehandling [9].

6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Den endelige ansøgning blev modtaget den 14. juni 2019. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet den 12. april 2019.

Ansøgningen indeholder sammenligninger mellem BorLenDex og to komparatorer, som defineret i protokollen; lenalidomid + dexamethason (LenDex) og bortezomib + melphalan + prednison (BorMelPred).

BorLenDex og LenDex er sammenlignet direkte i et randomiseret fase 3-studie. BorLenDex og BorMelPred er sammenlignet narrativt, da der ikke findes et studie med direkte sammenligning. Ansøger beskriver, at selvom der er en mulighed for at sammenligne behandlingerne i en netværksmetaanalyse, ville antagelserne for denne ikke være opfyldt på grund af forskelle mellem studierne. Medicinrådets sekretariat og fagudvalget er enige i dette og vurderer, at kategoriseringen kan basere sig på de indsendte analyser med følgende bemærkninger:

- Ansøger har ikke leveret data på effektmålet livskvalitet. Ansøger oplyser, at der ikke findes publicerede data til belysning af sammenligningen med komparatorerne for dette effektmål.
- Ansøger har leveret data for progressionsfri overlevelse (PFS) for alle sammenligninger, uanset om der findes data for overlevelse. I protokollen er det specificeret, at data for PFS kun medtages, hvis data for overlevelse ikke er modne. Fagudvalget vil således kun medtage PFS i vurderingen, hvis effekten på overlevelse ikke kan belyses. Da der er leveret data for overlevelse, er der ikke anvendt data for PFS i vurderingen.
- I dataekstraktionstabellerne er der i to tilfælde angivet data for behandlingsophør grundet bivirkninger i stedet for uønskede hændelser. Data for behandlingsophør grundet uønskede hændelser er angivet i ansøgningens tabel 18 og er anvendt i vurderingen.
- Den narrative gennemgang af bivirkninger er baseret på data for uønskede hændelser og bivirkninger.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer værdien af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Både den relative og absolutte effekt indgår i kategoriseringen af et lægemiddel. Dette foregår i en trinvis proces. Fagudvalget kategoriserer først den relative foreløbige kategori på baggrund af væsentlighedskriterierne og den absolutte foreløbige kategori på baggrund af de præspecificerede mindste klinisk relevante forskelle. Her er der tale om en ren kvantitativ proces. Herefter fastlægger fagudvalget den aggregerede kategori for hvert effektmål ved at sammenholde de foreløbige kategorier. Her kan fagudvalget inddrage deres kliniske indsigt. Når den samlede kategori for lægemidlets værdi skal fastlægges, sammenvæjer fagudvalget alle effektmål. Effektmålenes kategorier kombineres med effektmålenes vægt, og eventuelle kliniske overvejelser inddrages. Den samlede kategorisering af lægemidlets værdi er således delvis en kvantitativ og delvis en kvalitativ proces, hvor der foretages en klinisk vurdering af det foreliggende datagrundlag. Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk værdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

7 Litteratursøgning

Ansøger har foretaget litteratursøgning efter publicerede, randomiserede studier med data på sammenligningen mellem BorLenDex og de to komparatorer som angivet i protokollen. Der blev identificeret 472 referencer, som blev screenet på titel/abstractniveau. 27 artikler blev screenet på fuldtekstniveau, og heraf blev 7 studier inkluderet med resultater publiceret i 12 artikler. De 7 studier er:

- SWOG S0777 (NCT0064428) [10]
- VISTA (NCT00111319) [11–13]
- GIMEMA (NCT01063179) [14–16]
- ALCYONE (NCT02195479) [17]
- GEM 2005 (NCT00443235) [18,19]
- UPFRONT (NCT00507416) [20]
- CLARION (NCT01818752) [21]

SWOG S0777 er en direkte sammenligning mellem BorLenDex og den ene af de to komparatorer i det kliniske spørgsmål, LenDex. Det kan derfor anvendes til at besvare den del af det kliniske spørgsmål. De øvrige studier anvendes til at besvare sammenligningen med BorMelPred, hvor der ikke er identificeret direkte sammenligninger. Desuden inddrages data fra EPAR'en. Til at besvare den narrative gennemgang af bivirkninger anvender ansøger også data fra følgende to studier gengivet i EPAR'en [22]:

- IFM 2009
- PETHEMA GEM2012

De to studier undersøger effekten af BorLenDex som induktionsbehandling til patienter, der er kandidater til HDT/STS og danner sammen med SWOG-S0777 grundlag for EPAR'ens gennemgang af sikkerhed og bivirkninger [22].

8 Databehandling

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

9 Lægemidlets værdi

Fagudvalget har angivet ét klinisk spørgsmål med to komparatorer (LenDex og BorMelPred). Resultaterne gennemgås nedenfor som et klinisk spørgsmål for hver komparator.

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1 (komparator LenDex)

Hvilken værdi giver BorLenDex sammenlignet med LenDex til patienter med tidligere ubehandlet knoglemarvskræft, der ikke er kandidater til HDT/STS?

Fagudvalget vurderer, at BorLenDex til populationen giver en merværdi af ukendt størrelse sammenlignet med LenDex. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

9.1.1 Gennemgang af studier

SWOG S0777

Karakteristika

SWOG S0777 er et randomiseret ublindt fase 3-studie med 523 patienter og en median opfølgningstid på 60,6 måneder, rapporteret i EPAR'en [22]. Studiet er en direkte sammenligning mellem behandlingerne BorLenDex og LenDex. BorLenDex doseres som angivet i protokollen. Bortezomib administreres intravenøst. LenDex doseres som i protokollen med dosering af lenalidomid til progression.

Studiets primære effektmål er PFS, og de sekundære effektmål er overlevelse og responsrater.

Population

Patienterne er nyligt diagnosticerede med knoglemarvskræft. Medianalder er 63 år, og 57,6 % er mænd. Patienterne fordeler sig som følger i henhold til den prognostiske stadieinddeling, ISS: stadie I (29,3 %), stadie II (37,7 %) og stadie III (33,1 %). Ca. 13 % har højrisiko cytogenetisk sygdom. Ca. 30 % har kreatinin clearance under 60 mL/min. Populationen omfatter også patienter, der er tiltænkt en senere HDT/STS (69 %). Kun 43 % er ældre end 65, og kun 14 % har dårlig performancestatus (ECOG PS > 1). Populationen stemmer derfor ikke overens med den danske population, idet den samlet set er både yngre og har bedre performancestatus end den danske population. Fagudvalget vurderer dog, at data fra studiet kan anvendes til at foretage vurderingen af lægemidlets værdi, men at der i vurderingen af evidensens kvalitet skal nedjusteres for indirekthed.

9.1.2 Resultater og vurdering

I tabel 1 herunder fremgår den samlede kategori for lægemidlet og kvaliteten af en samlede evidens. Tabellen angiver også de absolutte og relative effektforskelle samt foreløbige og aggregerede værdier.

Tabel 1. Kategorier og resultater for BorLenDex i sammenligning med komparatoren LenDex.

Effektmål	Måleenhed	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi pr. effektmål
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Overlevelse	Median overlevelse	Kritisk	21,9 mdr.	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,75 (0,58-0,97)	Merværdi af ukendt størrelse	Merværdi af ukendt størrelse
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Andel af patienter der ophører behandling pga. uønskede hændelser	Kritisk	13,5 procentpoint (7,3-20)	Negativ værdi	RR: 2,44 (1,57-3,80)	Negativ værdi	Negativ værdi
Livskvalitet	Ændring i point målt med EORTC QLQ-C30	Vigtigt	Ingen data	Kan ikke kategoriseres	Ingen data	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	Kvalitativ gennemgang	Vigtigt	Se afsnit 9.1.2 for kvalitativ gennemgang	Kan ikke kategoriseres	Se afsnit 9.1.2 for kvalitativ gennemgang	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Samlet kategori for lægemidlets værdi sammenlignet med LenDex		Merværdi af ukendt størrelse					
Kvalitet af den samlede evidens		Meget lav					

Overlevelse tilhører effektmålsgruppen dødelighed. Den absolutte forskel overstiger den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel på 3 mdr. Merværdi af ukendt størrelse har for denne effektmålsgruppe væsentlighedskriterierne $0,95 \leq UL < 1,00$ og $LL < 0,85$.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser tilhører effektmålsgruppen livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger. Den foreløbige kategori for den absolutte forskel er negativ værdi, idet den nederste grænse i konfidensintervallet omkring den absolutte forskel er større end den justerede mindste klinisk relevante forskel (5 procentpoint). Negativ værdi for den relative forskel har væsentlighedskriterierne $LL > 1$.

Overlevelse (kritisk)

Den mediane overlevelse er i SWOG S0777-studiet 89,1 måneder (7,4 år) for BorLenDex ved den seneste opfølgningstid publiceret i EPAR'en. For LenDex er den 67,2 måneder (5,6 år). Det giver en absolut forskel på 21,9 måneder (1,8 år), som overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 3 mdr. Den foreløbige værdi for den absolutte forskel kan ikke kategoriseres, da der ikke kan beregnes et konfidensinterval omkring forskellen mellem medianerne. Den relative forskel er opgjort som HR 0,75 (0,58-0,97), hvilket tildeler BorLenDex en foreløbig merværdi af ukendt størrelse sammenlignet med LenDex for den relative forskel. Den foreløbige værdi afspejler det brede konfidensinterval omkring effekttestimatet, som betyder, at risikoen for at dø er mellem 3 og 42 % lavere med behandling med BorLenDex end ved behandling med LenDex og derfor rummer både lille, moderat og stor merværdi. Den aggregerede værdi for effektmålet tager udgangspunkt i effekttestimatet for den relative forskel, hvor der findes mest information. Fagudvalget bemærker, at overlevelsen i komparatorarmen er bedre end i den danske population, hvilket hænger sammen med, at populationen i studiet er yngre og har bedre performancestatus. Derfor tages der forbehold for effektstørrelsen, som må formodes mindre i den danske population. Fagudvalget bemærker desuden, at patienter, der indgår i studier generelt, er en selekteret gruppe, der er mindre skrøbelige end den gennemsnitlige patient i klinikken. I studiet er overlevelsen i subgruppen af patienter, der er ældre end 75 år også rapporteret [10]. Her er den mediane overlevelse 63 måneder for BorLenDex og 31 måneder for LenDex, hvilket stemmer overens med overlevelsen på ca. 3 år i den danske population. Denne subgruppe udgør dog kun ca. 10 % af den samlede population i studiet. Fagudvalget vurderer, at den aggregerede værdi for effektmålet overlevelse er merværdi af ukendt størrelse. Baseret på punkttestimatet for den absolutte forskel i medianoverlevelse, som er væsentligt større end den mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder i både den samlede population og i subgruppen af patienter, der er ældre end 75 år, vurderer fagudvalget samtidig, at effekten må forventes at være klinisk relevant.

Evidensens kvalitet vurderes at være lav for effektmålet overlevelse (se bilag 1, afsnit 17).

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

I SWOG S0777 ophører 22,9 % af patienterne, der behandles med BorLenDex, mens 9,4 % af patienterne, der behandles med LenDex, ophører med behandlingen. Det giver en forskel på 13,5 procentpoint (7,3 – 20). Den nedre grænse i konfidensintervallet er større end den justerede mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint, hvilket giver BorLenDex en foreløbig negativ værdi for den absolutte forskel. Den relative forskel er opgjort som RR 2,44 (1,57 – 3,80), hvilket ligeledes tildeler BorLenDex en foreløbig negativ værdi for den relative forskel for effektmålet. Effekttestimatet for den en relative risiko betyder, at mellem 1,57 og 3,80 gange så mange patienter ophører behandlingen, når de behandles med BorLenDex, end når de behandles med LenDex. Forskellen mellem studiepopulationen og den danske population kan muligvis medføre en underestimering af behandlingsophøret, da patienterne i den danske patientgruppe er ældre og har dårligere performancestatus. Da den foreløbige kategori for både den absolutte og relative forskel er negativ, er den aggregerede værdi for effektmålet negativ. Ansøger bemærker, at bortezomib i studiet administreres intravenøst i modsætning til dansk klinisk praksis, hvor bortezomib administreres subkutan, hvilket er forbundet med færre bivirkninger og ubehag for patienten [23]. Fagudvalget er enige i ansøgers betragtning og vurderer, at den intravenøse administration kan påvirke frafaldet i negativ retning, så det er større i studiet, end det ville være i dansk klinisk praksis. I et klinisk studie, der direkte sammenligner subkutan vs. intravenøs administration af bortezomib, vises der ikke signifikant forhøjet risiko for at ophøre behandlingen, når bortezomib administreres intravenøst, men der er signifikant højere forekomst af perifer neuropati og gastrointestinale gener [23]. Fagudvalget fremhæver særligt forskelle i forekomsten af perifer neuropati, som er højere ved intravenøs administration, og som i klinikken ofte er årsag til at stoppe behandlingen eller reducere dosis af bortezomib. I dansk praksis vil man i første omgang håndtere bivirkningerne ved dosisreduktion fremfor at ophøre behandlingen [24].

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav for effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser (se bilag 1, afsnit 17.2).

Livskvalitet (vigtig)

Fagudvalget beklager, at ansøgende virksomhed ikke har leveret data for effektmålet. Livskvalitet var ikke defineret som et effektmål i studiet, og der findes derfor ikke data for effektmålet. Derfor kan værdien for effektmålet livskvalitet ikke kategoriseres.

Livskvalitet indeholder blandt andet information om grad 1-2 bivirkninger, som kan have stor betydning for patienterne, men som sjældnere har konsekvenser for behandlingen i form af dosisjustering, pause eller ophør. Fagudvalget vurderer, at den samlede vurdering af behandlingens effekt bliver mere usikker, når data for livskvalitet mangler, men at det ikke bør påvirke den samlede vurdering negativt.

Narrativ gennemgang af bivirkninger (vigtigt)

Ansøger har med udgangspunkt i SWOG S0777-studiet og EPAR'en (baseret på studierne IFM-2009 og PETHEMA GEM2012) beskrevet de ønskede hændelser og/eller bivirkninger, der er rapporteret i studier hvor der indgår behandling med BorLenDex. Datagrundlaget udgøres dermed af 3 studier med i alt 1076 patienter, som fik BorLenDex i serier af enten 28 eller 21 dage. Safety populationen var alle randomiserede patienter, der havde fået mindst én dosis af behandlingen.

I PETHEMA er der rapporteret bivirkninger, det vil sige uønskede hændelser som er vurderet at have relation til behandlingen. I IFM-2009, og SWOG S0777 er der rapporteret uønskede hændelser. I protokollen efterspørger fagudvalget data på bivirkninger, som forekommer i mindst 10 % af populationen. Ansøger har fremsendt data for uønskede hændelser, der forekommer i mindst 5 % af populationen og i mindst 20 % af populationen. Fagudvalget vurderer, at det tilgængelige datagrundlag er tilstrækkeligt til den narrative gennemgang af bivirkninger.

Fagudvalget tager udgangspunkt i data fra den direkte sammenligning mellem BorLenDex og LenDex i SWOG-S0777, som generelt understøttes af data fra IFM-2009. PETHEMA rapporterer bivirkninger, og data herfra kan derfor ikke direkte sammenlignes med data fra de øvrige studier. Der er rapporteret flere grad 3 og 4 TEAE'er (*treatment emergent adverse events*) hos den patientgruppe, der blev behandlet med BorLenDex (76 %), sammenlignet med gruppen der blev behandlet med LenDex (69 %). Blandt de hændelser der forekom i mindst 20 % af patienterne, vurderer fagudvalget, at de væsentligste forskelle ses for perifer sensorisk neuropati, gastrointestinale gener og dyspnø. Fagudvalget fremhæver de samme hændelser i data for hændelser af grad 3-4, der forekommer hos mindst 5 % af patienterne. Her fremhæver fagudvalget også hypotension som en væsentlig bivirkning. Se tabel 2 som opsummerer andelen for de væsentligste hændelser.

Tabel 2. TEAE'er fremhævet af fagudvalget og deres forekomst i SWOG-S0777.

	TEAE'er (alle grader) rapporteret i mindst 20 % af patienterne		TEAE'er (grad 3-4) rapporteret i mindst 5 % af patienterne	
	BorLenDex	LenDex	BorLenDex	LenDex
Perifer sensorisk neuropati	70 %	33 %	21 %	2 %
Gastrointestinale gener	81 %	65 %	18 %	7 %
Dyspnø	31 %	26 %	6 %	1 %
Hypotension	-	-	8 %	0 %

I SWOG-S0777 blev bortezomib administreret intravenøst, hvilket ikke svarer til nuværende dansk praksis, hvor bortezomib administreres subkutant. Der findes studiedata, som sammenligner effekt og bivirkninger ved intravenøs og subkutan administration. Effekten er den samme, men bivirkninger i form af neuropati og gastrointestinale gener er signifikant reduceret ved subkutan administration [23].

Fagudvalget vurderer på baggrund af det tilgængelige data, at de vil forvente flere bivirkninger hos patienterne, der behandles med BorLenDex, men ikke i samme grad som rapporteret i SWOG-S0777-studiet. Bivirkningerne er overvejende reversible og må betragtes som håndterbare. Dyspnø, hypotension og de gastrointestinale bivirkninger vil typisk forsvinde, når dosis nedsættes, eller behandlingen stoppes. Neuropati vil ligeledes væsentligt aftage eller helt forsvinde, når behandlingen stoppes, selvom der kan være vedvarende gener.

Fagudvalget fremhæver desuden, at patienterne ved begge behandlinger generelt oplever udmattende træthed, som er meget generende for patienten. Det er imidlertid ikke en bivirkning, som har konsekvenser for behandlingen, og de fleste patienter lever med det for at kunne få den bedst mulige behandling.

Ansøger skriver i deres ansøgning, at der er højere forekomst af grad 3-4 AE'er hos de skrøbelige patienter, ældste patienter og de med dårligst performancestatus (ECOG-status minimum 2). Det er i overensstemmelse med fagudvalgets erfaring og er reflekteret i behandlingsvejledningens anbefaling, at BorLenDex bør anvendes til de 60 % af populationen, som er de yngre og de med bedst performancescore.

Da effektmålet ikke kan kvantificeres, kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres.

Da vurderingen er narrativ, kan evidensens kvalitet ikke vurderes.

9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 1 er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Der er kun et studie, hvilket fører til nedgradering for inkonsistens. Studiepopulationen afviger som tidligere beskrevet fra den danske population ved at være yngre og have bedre performance, hvorfor der nedgraderes for indirekthed. SWOG-studiet er ublindet, hvilket indebærer risiko for bias. Det har mindre betydning for effektmålet overlevelse end for behandlingsophør grundet uønskede hændelser, men samlet set medfører det, at evidensens kvalitet er meget lav

9.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2 (komparator BorMelPred)

Hvilken værdi giver BorLenDex sammenlignet med BorMelPred til patienter med tidligere ubehandlet knoglemarvskræft, der ikke er kandidater til HDT/STS?

Da sammenligningen er narrativ, kan den samlede værdi af BorLenDex sammenlignet med BorMelPred ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at BorLenDex samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end BorMelPred.

Evidensens samlede kvalitet kan ikke vurderes.

9.2.1 Gennemgang af studier

VISTA

Karakteristika

VISTA er et randomiseret ublindet fase 3-studie i 682 patienter, med en median opfølgningstid på 60,1 måneder. Studiet har to grupper, der behandles med enten BorMelPred eller MelPred.

Studiets primære effektmål er tid til sygdomsprogression. De præspecificerede sekundære effektmål er komplet responsrate, responsvarighed, tid til næste behandling og overlevelse. Andre sekundære effektmål er PFS, komplet plus partiel responsrate, tid til respons og EORTC QLQC30 questionnaire.

Population

Patienterne er tidligere ubehandlede patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS. Medianalder er 71 år, og 50 % er mænd. Patienterne fordeler sig som følger i henhold til den prognostiske stadiestruktur ISS: stadiestruktur I (19 %), stadiestruktur II (47 %) og stadiestruktur III (34 %). Ca. 8 % har højrisiko cytogenetik (data kun rapporteret for patienter, der behandles med BorMeIPred). Ca. 55 % har kreatinin-clearance under 60 mL/min. Populationen stemmer overens med den danske population.

GIMEMA

Karakteristika

GIMEMA er et randomiseret ublindt fase 3-studie i 511 patienter. Den mediane opfølgningstid er 54 måneder. Patienterne er randomiseret til to grupper, der behandles med enten BorMeIPred eller BorMeIPred plus bortezomib og thalidomid som efterfølgende vedligeholdelsesbehandling.

Det primære endepunkt er PFS. De sekundære endepunkter er responsrate, overlevelseshastighed, responsvarighed.

Population

Patienterne er tidligere ubehandlede patienter med knoglemarvskræft, der ikke er kandidater til HDT/STS. Medianalder er 71 år, og ca. 50 % er mænd (51% og 47 % i hhv. intervention og komparatorgruppen). Patienterne fordeler sig som følger i henhold til den prognostiske stadiestruktur ISS: stadiestruktur I (23 vs. 22 %), stadiestruktur II (39 vs. 34 %) og stadiestruktur III (19 vs. 22 %). Det er ikke angivet, hvor mange patienter der samlet set har højrisiko cytogenetik, men risikoen er opgjort for mutationerne enkeltvis (t(4;14): 14 %, t(14;16) 11 % og del17: 13 %). Ca. 72 % har kreatinin-clearance på under 60 mL/min. Populationen stemmer overens med den danske population.

ALCYONE

Karakteristika

ALCYONE er et randomiseret ublindt fase 3-studie med 706 patienter randomiseret til enten interventionen BorMeIPred plus daratumumab eller komparator BorMeIPred. Den mediane opfølgningstid er 16,5 måneder. Det primære endepunkt er PFS. De sekundære endepunkter er responsrater.

Population

Patienterne er nyligt diagnosticerede patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS. Medianalder er 71 år. Patienterne fordeler sig som følger i henhold til den prognostiske stadiestruktur ISS: stadiestruktur I (20 vs. 19 %), stadiestruktur II (40 vs. 45 %) og stadiestruktur III (41 vs. 36 %). Der er ca. 16 % af patienterne, der har højrisiko cytogenetik. Der er ikke angivet information om nyrefunktion. Populationen stemmer overens med den danske population.

GEM 2005

Karakteristika

GEM 2005 er et ublindt randomiseret fase 3-studie i 260 patienter, der blev randomiseret til behandling med først enten BorMeIPred eller bortezomib, thalidomid og prednisolon, efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med enten bortezomib og prednisolon eller bortezomib og thalidomid i op til 3

år. Behandlingen adskiller sig dermed fra den i protokollen definerede komparator ved at være efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling.

Det primære endepunkt er responsrate under den indledende behandling og under vedligeholdelsesbehandlingen. Sekundære effektmål er tid til progression, PFS og overlevelse. Den mediane opfølgningstid er 6 år.

Population

Patienterne er nyligt diagnosticerede og tidligere ubehandlede patienter med knoglemarvskræft, der er over 65 år. Medianalderen er 73 år. Patienterne fordeler sig som følger i henhold til den prognostiske stadiemdeling ISS: stadie I (30 vs. 20 %), stadie II (40 vs. 43 %) og stadie III (30 vs. 37 %). Ca. 14 % i BorMelPred-gruppen har højrisiko cytogenetik. Der er ikke angivet information om nyrefunktion. Populationen stemmer overens med den danske population.

UPFRONT

Karakteristika

UPFRONT er et ublindat randomiseret studie i 502 patienter, randomiseret til 3 behandlinger, enten bortezomib og dexamethason (BorDex), bortezomib, thalidomid og dexamethason (BorThalDex) eller BorMelPred efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med bortezomib. Behandlingen adskiller sig dermed fra den i protokollen definerede komparator ved at være efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling.

Studiet har en median opfølgningstid på 42,7 måneder. Det primære endepunkt er PFS; de sekundære endepunkter inkluderer responsrater, tid til næste behandling, andel der oplever uønskede hændelser og livskvalitet.

Population

Patienterne er tidligere ubehandlede patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS. Medianalderen er ca. 73 år. I de tre arme (BorDex vs. BorThalDex vs. BorMelPred) er henholdsvis 22 % vs. 33 % vs. 25 % på ISS-stadie I, 46 % vs. 35 % vs. 39 % på stadie II og 33 % vs. 32 % vs. 36 % på stadie III. Der er ingen information om, hvor mange patienter der har højrisiko cytogenetik i de tre grupper. Populationen stemmer overens med den danske population.

CLARION

Karakteristika

CLARION er et ublindat randomiseret fase 3-studie i 955 patienter randomiseret til enten carfilzomib, melphalan og prednisolon eller BorMelPred. Studiet er stratificeret efter ISS-stadie. Studiet har en median opfølgningstid på 22 måneder. Det primære endepunkt er PFS. De sekundære endepunkter er overlevelse, responsrater, andel patienter der oplever neuropati og livskvalitet målt med værktøjerne GHS/QoL og EORT QLQ-C30.

Population

Patienterne er nyligt diagnosticerede, tidligere ubehandlede patienter, som ikke er egnede til HDT/STS. Medianalderen er 72 år, og fordelingen på ISS-stadier er 19 % i stadie I, 43 % i stadie II og 38 % i stadie III. Ca. 13 % har højrisiko cytogenetik. Ca. 35 % har kreatinin-clearance på under 50 mL/min. Populationen stemmer overens med den danske population.

9.2.2 Resultater og vurdering

Der findes ingen direkte sammenligninger mellem BorLenDex og BorMelPred, og det er ikke muligt at foretage en indirekte analyse på baggrund af data fra de studier, hvor enten intervention eller komparator er sammenlignet direkte med en anden behandling. Ansøger gør opmærksom på, at intervention og komparator kan forbindes i et netværk, som kan danne grundlag for en netværksmetaanalyse. Ansøger vurderer dog, at studierne er væsentligt forskellige og har derfor ikke foretaget analysen. Fagudvalget er enig i den betragtning. Netværket vil inkludere sammenligningen mellem BorLenDex og LenDex (SWOG S0777), som adskiller sig fra de øvrige studier ved en væsentligt yngre og mere 'fit' patientpopulation. Netværket vil desuden indeholde flere forbindelser med irrelevante komparatorer, som vil øge usikkerheden på effektestimaterne, så det er vanskeligt at drage meningsfulde konklusioner. For de effektmål, hvor der er data, vil fagudvalget derfor foretage en vurdering på baggrund af ansøgers narrative analyse af data fra de studier, ansøger har identificeret.

Overlevelse (kritisk)

Vurderingen baserer sig på en naiv sammenligning af de absolutte værdier fra armene i de studier, hvor enten BorLenDex (interventionen) eller BorMelPred (komparator) er undersøgt.

Resultaterne fremgår af tabel 3, hvor også den anvendte komparator i studiet er angivet.

Udover SWOG-S0777-studiet, hvor komparator er LenDex er ingen af komparatorerne i de andre studier behandlinger, der anvendes som standard i dansk klinisk praksis. Fagudvalget fremhæver forskellene i studiepopulationerne, hvor patienterne i SWOG-S0777 er yngre end patienterne i de andre studier, hvorfor der tages forbehold for effektstørrelsen, som forventes at være mindre i den danske population. Fagudvalget bemærker desuden, at behandlingen med BorMelPred i tre af studierne efterfølges af vedligeholdelsesbehandling, hvilket må formodes at forbedre effekten. I en subgruppeanalyse af de ældste patienter, som er ældre end 75 år, er den mediane overlevelse 63 måneder for de patienter, der behandles med BorLenDex [10]. Denne patientgruppe ligner de andre studiepopulationer og den danske population mere, omend den er ældre. Fagudvalget vurderer, at den naive narrative sammenligning indikerer, at BorLenDex ikke er dårligere end BorMelPred, idet den mediane overlevelse er længere for BorLenDex i SWOG-S0777 end for BorMelPred i de andre studier, også når data for den ældre subpopulation i SWOG-S0777 inddrages.

Tabel 3. Data for den mediane overlevelse i de studier der udgør sammenligningsgrundlaget for den naive sammenligning mellem BorLenDex og BorMelPred, inkl. opfølgningstid, patientpopulationernes medianalder og information om studiets komparator.

Studie	Opfølgningstid Måneder	Alder Median	Behandling	Overlevelse Median mdr.	Komparator
SWOG-S0777	55	63	BorLenDex	89,1	LenDex med median overlevelse på 67,2 måneder
VISTA	60,1	71	BorMelPred	56,4	MelPred med median overlevelse på 43,1 måneder
GIMEMA	54	71	BorMelPred (+ BorThal vedligehold)	60,6	BorMelPred + BorThal vedligehold – median overlevelse ikke nået
ALCYONE	16,5	71	BorMelPred	Ikke nået	BorMelPred + Dara – median overlevelse ikke nået
GEM2005	72	73	BorMelPred (+ BorPred el. BorThal vedligehold)	63	BorThalPred med median overlevelse på 43 måneder (+ BorPred el. BorThal vedligehold)
UPFRONT	42,7	73	BorMelPred (+ Bor vedligehold)	53,1	BorDex med median overlevelse på 49,8 måneder BorThalDex + Bor vedligehold med median overlevelse på 51,5 måneder
CLARION	22	72	BorMelPred	Ikke nået	CarMelPred – median overlevelse ikke nået

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

Vurderingen baserer sig på en naive sammenligning af de absolutte værdier fra armene i de studier, hvor enten BorLenDex eller BorMelPred er undersøgt. Resultaterne fremgår af tabel 4.

Tabel 4. Data for behandlingsophør grundet uønskede hændelser i de studier der udgør sammenligningsgrundlaget for den naive sammenligning mellem BorLenDex og BorMelPred, inkl. opfølgningstid, patient-populationernes medianalder og information om studiets komparator samt administrationsvejen for bortezomib.

Studie	Opfølgningstid median mdr.	Alder median	Behandling	i.v. eller s.c. adm. af bortezomib	Behandlings- ophør grundet uønskede hændelser (%)	Komparator
SWOG-S0777	55	63	BorLenDex	i.v.	22,9	LenDex (9,4 %)
VISTA	60,1	71	BorMelPred	i.v.	15	MelPred (14 %)
GIMEMA	54	71	BorMelPred (+ BorThal vedligehold)	i.v.	16,7	BorMelPred+B orThal (23 %)
ALCYONE	16,5	71	BorMelPred	s.c.	9,3	BorMelPred+ Dara (4,9 %)
GEM2005	72	73	BorMelPred (+BorPred el. BorThal vedligehold)	i.v.	12	BorThalPred (+BorPred el. BorThal vedligehold) (17 %)
UPFRONT	42,7	73	BorMelPred (+ Bor vedligehold)	i.v.	38,3	BorDex (34,5 %) BorThalDex + Bor vedligehold (40,1 %)
CLARION	22	72	BorMelPred	i.v./s.c.	14,7	CarMelPred (16,7 %)

Fagudvalget vurderer, at flere stopper behandlingen med BorLenDex frem for BorMelPred. Fagudvalget bemærker desuden, at der er væsentlig forskel på opfølgningstiden i studierne, hvilket har betydning for antallet af rapporterede hændelser, som er stigende gennem opfølgningstiden. ALCYONE og CLARION har væsentligt kortere opfølgningstid end de øvrige studier og har samtidig også den laveste andel af patienter, der ophører med behandlingen. Fagudvalget har i vurderingen lagt mindst vægt på studierne med kort opfølgningstid og taget højde for at nogle af studierne inkluderer vedligeholdelsesbehandling, hvilket adskiller sig fra behandling med BorMelPred i dansk klinisk praksis.

Fagudvalget bemærker, at datagrundlaget ikke giver en klar indikation på, om den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint er overskredet, og om forskellene mellem BorLenDex og BorMelPred på den baggrund kan betragtes som klinisk relevant.

Livskvalitet (vigtig)

Det er ikke muligt at foretage en sammenlignende analyse af effektmålet livskvalitet, da der ikke findes data for effektmålet for interventionen (BorLenDex). Der er data for livskvalitet i enkelte af de studier, der undersøger komparator, men det kan ikke alene danne grundlag for vurderingen. Fagudvalget beklager, at datagrundlaget ikke er tilstrækkeligt til at foretage en meningsfuld vurdering.

Narrativ gennemgang af bivirkninger (vigtigt)

Der findes ingen direkte sammenligning. Ansøger har baseret den narrative gennemgang på data for bivirkninger fra PETHEMA og uønskede hændelser fra SWOG-S0777 og IFM-2009, hvad angår BorLenDex. Der er sammenlignet med uønskede hændelser fra VISTA-studiet, som også danner grundlag for EPAR'ens gennemgang af sikkerhedsprofilen for BorMelPred [25]. Fagudvalget vurderer, at det indsendte datagrundlag er tilstrækkeligt til at foretage den narrative gennemgang.

Fagudvalget har fremhævet de samme hændelser til sammenligningsgrundlaget som i sammenligningen med LenDex. Herudover har de tilføjet hæmatologiske bivirkninger (se tabel 5). Fagudvalget vurderer, at BorLenDex og BorMelPred ikke adskiller sig væsentligt i forhold til bivirkninger, og at valg af behandling beror på en individuel vurdering, hvor der tages hensyn til patientens præferencer, alder og almene tilstand. Der er en højere forekomst af perifære neuropatier ved behandling med BorLenDex i forhold til BorMelPred. Dette skyldes formentlig, at doseringen af bortezomib er højere ved behandling med BorLenDex. Det er fagudvalgets erfaring, at neuropatien overvejende er reversibel og vil fortage sig eller forsvinde ved ophør af behandlingen, hvilket også er understøttet af en subanalyse af VISTA-studiet [26]. De gastrointestinale, hæmatologiske og respiratoriske bivirkninger er reversible og håndterbare i klinikken.

Tabel 5. TEAE'er fremhævet af fagudvalget.

	TEAE'er (alle grader) rapporteret i mindst 20 % af patienterne	
	BorLenDex*	BorMelPred#
Perifær sensorisk neuropati	52-70 %	44 %
Gastrointestinale gener	77-81 %	77 %
Dyspnø	10-31 %	15 %
Hæmatologiske	78-79 %	82 %

*Data fra IFM og SWOG-S0777

#Data fra VISTA

Fagudvalget bemærker, at der for BorLenDex er 6,3 % med embolier blandt TEAE'er rapporteret i mindst 5 % af patienterne. Der er ikke rapporteret data for embolier for BorMelPred. Tromboembolier kan hos nogle

give anledning til vedvarende gener og antikoagulationsbehandling. Desuden vil det for patienter, som har fået blodprop i lungen, betyde at de må ophøre eller pausere behandlingen med lenalidomid, som minimum indtil de er stabiliseret med antikoagulationsbehandling.

Det stemmer overens med fagudvalgets erfaringer, at der vil være flere embolier ved behandling med BorLenDex end ved BorMelPred. Dog vurderer fagudvalget, at den høje forekomst i SWOG-S0777- studiet kan skyldes, at der blev givet en mindre målrettet tromboseprofylakse. I SWOG-studiet fik alle aspirin, mens man i dansk praksis anvender lavmolekylær heparin til patienter med høj risiko for tromboembolier.

9.2.3 Evidensens kvalitet

Da der ikke er grundlag for at foretage en direkte eller indirekte sammenligning, kan evidensens kvalitet i alle tilfælde ikke vurderes. Af den årsag er der ikke foretaget en GRADE-vurdering af evidensgrundlaget for sammenligningen med komparator BorMelPred. Vurdering af risk of bias for de enkelte studier fremgår af bilag 1, afsnit 17.

10 Andre overvejelser

Fagudvalget vurderer, at anbefaling af BorLenDex som standardbehandling til patienter med knoglemarvskræft, der ikke er kandidater til HDT/STS, vil påvirke efterfølgende behandlingslinjer, idet flere patienter vil blive behandlet med lenalidomid i første linje.

I anden linje er de mest anvendte behandlinger DaraBorDex, DaraLenDex og CarDex. DaraLenDex er førstevalg til 80 % af de patienter, der ikke er refraktære overfor lenalidomid, og som kan tåle behandlingen. En patient betragtes som refraktær overfor lenalidomid, når vedkommende er progredieret under behandling med stoffet i fuld dosis.

For komparatoren LenDex skelner fagudvalget mellem, om der er behandlet til progression eller ej, idet komparatoren er defineret som behandling i 18 måneder eller til progression.

Fagudvalget vurderer, at der ved behandling med LenDex til progression vil være ca. 80 %, 5 % og 15 %, der i anden linje behandles med henholdsvis DaraBorDex, DaraLenDex og CarDex. Ved behandling med LenDex i 18 måneder vil ca. 25 %, 60 % og 15 % behandles med henholdsvis DaraBorDex, DaraLenDex og CarDex.

For komparatoren BorMelPred vil ca. 80 % af patienterne behandles med DaraLenDex, og resten vil behandles med enten DaraBorDex, CarLenDex, EloLenDex eller IxaLenDex.

Ved behandling med BorLenDex vil fordelingen mellem DaraBorDex, DaraLenDex og CarDex blive henholdsvis ca. 65 %, 20 % og 15 %.

Fagudvalget har ikke et data- eller erfaringsbaseret grundlag for at udtale sig om, hvordan førstelinjebehandlingerne påvirker andenlinjebehandlingernes effekt og varighed.

11 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at BorLenDex til behandling af tidligere ubehandlede patienter med knoglemarvskræft, der ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, giver en:

- Merværdi af ukendt størrelse i forhold til komparatoren LenDex (evidensens kvalitet er meget lav)

- Værdien kan ikke kategoriseres i forhold til BorMelPred (evidensens kvalitet kan ikke vurderes)

Fagudvalget vurderer, at BorLenDex er et bedre behandlingsalternativ i forhold til LenDex. Vurderingen er baseret på data fra SWOG-S0777-studiet for effektmålene overlevelse og behandlingsophør grundet uønskede hændelser samt en narrativ gennemgang af bivirkninger og uønskede hændelser. Effektmålet overlevelse gav en aggregeret værdi i kategorien merværdi af ukendt størrelse, som spænder over kategorierne lille, moderat og stor merværdi. Fagudvalget vurderer ikke, at den negative værdi for behandlingsophør grundet uønskede hændelser vægter højt nok til at trække den samlede værdi for lægemidlet ned på ingen dokumenteret merværdi, idet ophøret delvist kan forklares ved administrationsvejen for bortezomib. Desuden er de rapporterede bivirkninger overvejende forbigående og håndterbare. Derfor vurderer fagudvalget, at den samlede værdi er merværdi af ukendt størrelse i sammenligningen med LenDex.

Datagrundlaget for sammenligningen med komparatoren BorMelPred giver ikke mulighed for at kategorisere BorLenDex. Fagudvalget vurderer dog, at effekten på overlevelse opvejer det højere behandlingsophør og den tungere bivirkningsprofil. Bivirkningerne er velkendte, overvejende reversible og håndterbare. Derfor vurderer fagudvalget, at BorLenDex ikke er et dårligere behandlingsalternativ end BorMelPred. Fagudvalget fremhæver at komparatorerne LenDex og BorMelPred er effektmæssigt sammenlignelige og ligestillet i Medicinrådets behandlingsvejledning, som inkluderer en indirekte sammenligning af LenDex og BorMelPred.

12 Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Rådet vurderer, at BorLenDex til behandling af tidligere ubehandlede patienter med knoglemarvskræft, der ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, giver en:

- Merværdi af ukendt størrelse i forhold til komparatoren LenDex (evidensens kvalitet er meget lav)

Værdien kan ikke kategoriseres i forhold til komparatoren BorMelPred (evidensens kvalitet kan ikke vurderes)

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Medicinrådet har allerede taget stilling til placeringen af BorLenDex i behandlingsvejledningen for knoglemarvskræft. Her er BorLenDex førstevalg til 60 % af ikketidligere behandlede patienter med knoglemarvskræft, som ikke er kandidater til HDT/STS. LenDex og BorMelPred er ligestillede som andetvalg. Placeringen af BorLenDex forudsætter, at Medicinrådet anbefaler lægemidlet som standardbehandling.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne af vurderingen er i overensstemmelse med behandlingsvejledningens anbefalinger.

14 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*. 2013;499(7458):291–2.
4. Attal M, Arousseau JEANUCH, Topa 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*. 2003;348(19):1875–83.
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. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose) [internet]. København; 2019. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/11376/baggrund-for-medicinraadets-behandlingsvejledning-vedr-knoglemarvskraeft-myelomatose-vers-10.pdf>
10. 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 (London, England)* [internet]. 2017;389(10068):519–27. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28017406>
11. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359(9):906–17.
12. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013;31(4):448–55.
13. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: Updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2259–66.
14. Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, Rossi D, Di Raimondo F, Magarotto V, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: Updated follow-up

and improved survival. *J Clin Oncol.* 2014;32(7):634–40.

15. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, Cavalli M, Larocca A, Ria R, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(34):5101–9.
16. Bringhen S, Larocca A, Rossi D, Cavalli M, Genuardi M, Ria R, et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood.* 2010;116(23):4745–54.
17. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 2018;378(6):518–28.
18. Mateos M, Oriol A, Martínez-lópez J, Teruel A, López A, Guía D, et al. GEM2005 trial update comparing VMP/VTP as induction in elderly multiple myeloma patients: do we still need alkylators? *Blood.* 2014;124(12):1887–93.
19. Mateos M-V, Oriol A, Martínez-López J, Gutiérrez N, Teruel A-I, de Paz R, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myelom. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):934–41.
20. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, Gabrail N, Charu V, Clowney B, et al. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. *J Clin Oncol.* 2015;33(33):3921–9.
21. Facon T, Lee JH, Moreau P, Niesvizky R, Dimopoulos M, Hajek R, et al. Carfilzomib or bortezomib with melphalan-prednisone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2019;133(18):1953–63.
22. European Medicines Agency. Assessment Report Revlimid [internet]. Amsterdam; 2019. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002145/WC500135476.pdf
23. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):431–40.
24. O'Donnell EK, Laubach JP, Yee AJ, Chen T, Huff CA, Basile FG, et al. A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2018;182(2):222–30.
25. European Medicines Agency. Assessment report for velcade [internet]. London; 2008. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/velcade-h-c-539-ii-0028-epar-assessment-report-variation_en.pdf
26. Dimopoulos MA, Mateos M-V, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Shpilberg O, et al. Risk factors for, and reversibility of, peripheral neuropathy associated with bortezomib-melphalan-prednisone in newly diagnosed patients with multiple myeloma: subanalysis of the phase 3 VISTA study. *Eur J Haematol.* 2011;86(1):23–31.

15 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 Svirskaitė Overlæge	Region Nordjylland
Anja Klostergaard Afdelingslæge	Region Midtjylland
Per Trøllund Pedersen 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	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)

16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. august 2019	Godkendt af Medicinrådet.

17 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

17.1 Cochrane Risk of Bias

17.1.1 SWOG S-0777

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	We used a dynamic allocation algorithm developed by Pocock and Simon to balance treatment assignment by the stratification factors.
Allocation concealment	Low	
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Overlevelse	High	Ublindet studie. Patienter og personale har kendskab til, hvilken behandling patienterne modtager.
Øvrige effektmål (Behandlingsophør pga. uønskede hændelser)	High	Ublindet studie. Patienter og personale har kendskab til, hvilken behandling patienterne modtager.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Overlevelse	Low	Ikkeblindet studie. Patienter og personale har kendskab til, hvilken behandling patienterne modtager. Det vurderes ikke at have indflydelse på vurdering af overlevelse.
Øvrige effektmål (Behandlingsophør pga. uønskede hændelser)	High	Det kan ikke udelukkes, at patientens og personalets kendskab til behandlingsallokering kan påvirke udfaldet for effektmålene.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Unclear	Der er forskel i andelen, der bliver i behandling/modtager anden behandling og i andelen af dropouts.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Alle effektmål er rapporteret i publikationen, og der er data i clinical trials.gov.
Other bias	High	Mange af forfatterne er associerede med Celgene og/eller Jansson.
Overall bias	Unclear	Samlet vurderes risiko for bias at være unclear.

17.1.2 VISTA

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Unclear	Metode for randomisering fremgår ikke.
Allocation concealment	Unclear	Umiddelbart ikke beskrevet.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Overlevelse	High	Ublindet studie. Patienter og personale har kendskab til, hvilken behandling patienterne modtager.
Øvrige effektmål (Behandlingsophør pga. uønskede hændelser)	High	Ublindet studie. Patienter og personale har kendskab til, hvilken behandling patienterne modtager.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Overlevelse	Low	Ikke-blindet studie. Patienter og personale har kendskab til hvilken behandling patienterne modtager. Det vurderes ikke at have indflydelse på vurdering af overlevelse.
Øvrige effektmål (Behandlingsophør pga. uønskede hændelser)	High	Det kan ikke udelukkes, at patientens og personalets kendskab til behandlingsallokering kan påvirke udfaldet for effektmålene.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	supplement giver consort med overblik over frafald. Hhv. 40 % og 49 % ophører med behandling. Primære årsager er progression eller AE.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Kan ikke se protokol, men i forhold til effektmål på clinicaltrials.gov er alt rapporteret i forskellige publikationer.
Other bias	High	Data were collected by the sponsors and analyzed in collaboration with the senior academic authors, who vouch for the completeness and accuracy of the data and the analyses. The first draft of the manuscript was developed by the senior academic investigators with editorial assistance from representatives of Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development. Additional writing assistance was provided by both sponsors.
Overall bias	High	Samlet vurderes risiko for bias at være high.

17.1.4 GEM-2005

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	The treatment codes were generated by a central contract research organisation with a computerised random number generator, with dynamic balancing used to maintain treatment balance within the four groups.
Allocation concealment	Low	The treatment codes were generated by a central contract research organisation with a computerised random number generator, with dynamic balancing used to maintain treatment balance within the four groups.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Overlevelse	High	Ublindet studie. Patienter og personale har kendskab til, hvilken behandling patienterne modtager.
Øvrige effektmål (Behandlingsophør pga. uønskede hændelser)	High	Ublindet studie. Patienter og personale har kendskab til, hvilken behandling patienterne modtager.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Overlevelse	Low	Ikkeblindet studie. Patienter og personale har kendskab til, hvilken behandling patienterne modtager. Det vurderes ikke at have indflydelse på vurdering af overlevelse.
Øvrige effektmål (Behandlingsophør pga. uønskede hændelser)	High	Det kan ikke udelukkes, at patientens og personalets kendskab til behandlingsallokering kan påvirke udfaldet for effektmålene.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.		
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	alle effektmål rapporteret.
Other bias		
Overall bias	Unclear	Samlet vurderes risiko for bias at være unclear.

17.1.5 GIMEMA

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Computer-generated randomization schedule (ifølge protokol).
Allocation concealment	Low	Computer-generated.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Overlevelse	High	Ublindet studie. Patienter og personale har kendskab til, hvilken behandling patienterne modtager.
Øvrige effektmål (Behandlingsophør pga. uønskede hændelser)	High	Ublindet studie. Patienter og personale har kendskab til, hvilken behandling patienterne modtager.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Overlevelse	Low	Ikkeblindet studie. Patienter og personale har kendskab til, hvilken behandling patienterne modtager. Det vurderes ikke at have indflydelse på vurdering af overlevelse.
Øvrige effektmål (Behandlingsophør pga. uønskede hændelser)	High	Det kan ikke udelukkes, at patientens og personalets kendskab til behandlingsallokering kan påvirke udfaldet for effektmålene.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	Ca. 35 % i begge arme stoppede behandling i studiet, hyppigst grundet bivirkninger, dernæst pga. progression (altså ikke noget som giver anledning til missing data). Ca. 5% i begge arme var lost to FU eller tilbagetrak deres samtykke.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Protokol: PFS, OS, EFS, ORR, time to response, duration of respons, HRQOL. HRQOL er ikke rapporteret.
Other bias	Low	
Overall bias	Unclear	Samlet vurderes risiko for bias at være unclear.

17.1.6 ALCYONE

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Interactive voice response system on the basis of a computer-generated randomization schedule prepared by the sponsor. system.
Allocation concealment	Low	Interactive voice response.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Overlevelse	High	Ublindet studie. Patienter og personale har kendskab til, hvilken behandling patienterne modtager.
Øvrige effektmål (Behandlingsophør pga. uønskede hændelser)	High	Ublindet studie. Patienter og personale har kendskab til, hvilken behandling patienterne modtager.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Overlevelse	Low	Ikkeblindet studie. Patienter og personale har kendskab til, hvilken behandling patienterne modtager. Det vurderes ikke at have indflydelse på vurdering af overlevelse.
Øvrige effektmål (Behandlingsophør pga. uønskede hændelser)	High	Det kan ikke udelukkes, at patientens og personalets kendskab til behandlingsallokering kan påvirke udfaldet for effektmålene.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	High	Hhv. 20 og 33 % stoppede før de planlagte 9 cyklusser; de fleste grundet progression, næsthyppigst bivirkninger. Der var lige mange dødsfald i hver gruppe.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Protokol: PFS, TTP, sCR, CR, PFS2, MRD, TTNT, ORR, > VGPR, DoR, OS, subgruppe (højrisiko), PRO global health, safety.
Other bias	High	Representatives of the sponsor who were involved in data collection and analyses (2 medforfattere er affilieret til Janssen Research and Development, der er ingen COI statement fra dem).
Overall bias	High	Samlet vurderes risiko for bias at være high.

17.1.8 UPFRONT

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Interactive Web-response system.
Allocation concealment	Low	Interactive Web-response system.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Overlevelse	High	Ublindet studie. Patienter og personale har kendskab til, hvilken behandling patienterne modtager.
Øvrige effektmål (Behandlingsophør pga. uønskede hændelser)	High	Ublindet studie. Patienter og personale har kendskab til, hvilken behandling patienterne modtager.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Overlevelse	Low	Ikke-blindet studie. Patienter og personale har kendskab til hvilken behandling patienterne modtager. Det vurderes ikke at have indflydelse på vurdering af overlevelse.
Øvrige effektmål (Behandlingsophør pga. uønskede hændelser)	High	Det kan ikke udelukkes, at patientens og personalets kendskab til behandlingsallokering kan påvirke udfaldet for effektmålene.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Unclear	I VTD-gruppen er der færre, der får maintenance (VD = 49 %, VTD = 36 %, VMP = 41 %) og færre i gruppen, der evalueres ift. respons (VD = 88 %, VTD = 79 %, VMP = 86 %). Det vurderes af mindre betydning for denne vurdering.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Alle outcome-data er rapporteret i artiklen og tilgængelige på clinicaltrials.gov .
Other bias	Unclear	Mange af forfatterne er associerede med Takeda - enten som ansatte eller fordi de har aktier (Takeda has entered into a co-promotion agreement with Janssen Pharmaceutical K.K. ("Janssen Pharma") for VELCADE (bortezomib)).
Overall bias	Unclear	Samlet vurderes risiko for bias at være unclear.

17.1.9 CLARION

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Randomization was stratified by International Staging System stage.
Allocation concealment	Low	To mitigate potential bias, a validated computer algorithm ORCA was used to determine disease status with masking treatment information.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Overlevelse	High	Ublindet studie. Patienter og personale har kendskab til, hvilken behandling patienterne modtager.
Øvrige effektmål (Behandlingsophør pga. uønskede hændelser)	High	Ublindet studie. Patienter og personale har kendskab til, hvilken behandling patienterne modtager.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Overlevelse	Low	Ikkeblindet studie. Patienter og personale har kendskab til, hvilken behandling patienterne modtager. Det vurderes ikke at have indflydelse på vurdering af overlevelse
Øvrige effektmål (Behandlingsophør pga. uønskede hændelser)	High	Det kan ikke udelukkes, at patientens og personalets kendskab til behandlingsallokering kan påvirke udfaldet for effektmålene.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	Percentages of patients not receiving the entire treatment was similar in both treatment groups; almost all patients were included in the efficacy analyses.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	All prespecified outcomes are reported.
Other bias	High	Mange af forfatterne er associerede med Celgene.
Overall bias	Unclear	Samlet vurderes risiko for bias at være unclear.

17.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten

Tabel 6. Grade-evaluering af evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 1, sammenligningen mellem BorLenDex og LenDex.

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	BorLenDex	LenDex	Relativ	Absolut		
Overlevelse (median opfølgningstid 60,6 måneder)												
1	Randomiseret forsøg	Ikke ^a alvorlig	Alvorlig ^b	Alvorlig ^c	Ikke alvorlig ^d	Ingen	263	260	0,75 [0,58;0,97]	Median: 21,9 måneder	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (medianopfølgningstid 60,6 måneder)												
1	Randomiseret forsøg	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Alvorlig ^c	Ikke alvorlig ^e	Ingen	262	256	RR: 2,44 [1,57;3,80]	13,5 %-point	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Livskvalitet												
0											⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Bivirkninger, kvalitativ gennemgang												
3	Randomiserede forsøg											VIGTIGT
<p><i>CI: Confidence interval; HR: Hazard ration; RR: Risk ratio</i></p> <p><i>a. Studiet er ublindat, hvilket indebærer risiko for bias. Det vurderes at have mindre betydning for effektmålet overlevelse end for behandlingsophør grundet uønskede hændelser.</i></p> <p><i>b. Der er kun et studie.</i></p> <p><i>c. Populationen er væsentligt yngre og mere 'fit' end populationen defineret i det kliniske spørgsmål. Populationen inkluderer også patienter, som er kandidater til transplantation.</i></p> <p><i>d. Der er ikke tilstrækkelige informationer til at beregne optimal information size på det angivne data. Data fra et tidligere og senere cut-off giver indikation på, at optimal information size ikke er opfyldt, men da det ikke kan bekræftes, nedgraderes ikke for unøjagtighed.</i></p> <p><i>e. Optimal information size er opfyldt.</i></p>												