

Medicinrådets protokol
for vurdering af
pomalidomid i
kombination med
bortezomib og
dexamethason til
behandling af patienter
med knoglemarvskræft
der har modtaget mindst
én tidligere behandling

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 | 46991 |
| 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 | Pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason..... | 6 |
| 5 | Kliniske spørgsmål | 6 |
| 5.1 | Klinisk spørgsmål 1 | 6 |
| 5.2 | Klinisk spørgsmål 2 | 7 |
| 5.3 | Klinisk spørgsmål 3 | 7 |
| 5.4 | Valg af effektmål..... | 8 |
| 5.4.1 | Kritiske effektmål | 9 |
| 5.4.2 | Vigtige effektmål..... | 10 |
| 6 | Litteratursøgning..... | 10 |
| 7 | Databehandling og analyse | 11 |
| 8 | Andre overvejelser | 12 |
| 9 | Referencer | 13 |
| 10 | Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet..... | 15 |
| 11 | Bilag 1 – Søgeprotokol | 16 |
| 12 | Versionslog | 18 |

1 Lægemedelinformationer

| Lægemedlets oplysninger | |
|--------------------------------|--|
| Handelsnavn | Imnovid® |
| Generisk navn | Pomalidomid |
| Firma | Celgene A/S |
| ATC-kode | L04AX06 |
| Virkningsmekanisme | Pomalidomid 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 | <ul style="list-style-type: none"> • Pomalidomid 4 mg (anbefalet startdosis) p.o. på dag 1-14 i gentagne 21-dages serier til progression. • I de første 8 serier gives bortezomib 1,3 mg/m² i.v. eller s.c. på dag 1, 4, 8 og 11. Fra serie 9 og frem gives bortezomib 1,3 mg/m² s.c. på dag 1 og 8. • I de første 8 serier gives dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 4, 5, 9, 11 og 12. Fra serie 9 og frem gives dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 8, og 9. |
| Forventet EMA-indikation | Pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason til voksne patienter med knoglemarvskræft som har modtaget mindst én tidligere behandling inklusive lenalidomid. |

2 Forkortelser

CarDex: Carfilzomib + dexamethason

CI: Konfidensinterval

DaraBorDex: Daratumumab + bortezomib + dexamethason

DaraLenDex: Daratumumab + lenalidomid + dexamethason

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: Højdosis kemoterapi med stamcellestøtte

HR: *Hazard ratio*

ITT: *Intention to treat*

OR: *Odds ratio*

PFS: Progressionsfri overlevelse

PICO: Population, Intervention, Komparator, Effektmål

PomBorDex: Pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason

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 pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason (PomBorDex) som mulig standardbehandling af patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget mindst én tidligere behandling. I protokollen angives en definition af de 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 PomBorDex modtaget den 10. februar 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af PomBorDex sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal analyseres med en sammenlignende analyse mellem PomBorDex og komparator af både absolutte og relative værdier for de specificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). 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. 320 patienter om året vil skulle modtage deres første relapsbehandling [2].

Prognosen er afhængig af patientens alder og komorbiditeter ved diagnosetidspunktet. De patienter, der som primærbehandling behandles med højdosiskemoterapi med stamcellestøtte (HDT/STS), har en væsentlig bedre prognose end de, der ikke er egnede 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 [2]. Denne gruppe omfatter især patienter over 70 år og inkluderer de ældste patienter. 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.

4.1 Nuværende behandling

Behandling af knoglemarvskræft varetages af de hæmatologiske afdelinger og består udover HDT/STS af medicinsk behandling med flere lægemidler i kombination. Ved at kombinere flere lægemidler angribes kræftcellerne 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.

Til patienter, der skal have deres første relapsbehandling, og som ikke er refraktære overfor lenalidomid (ca. 270 patienter årligt), anbefales ifølge DMSG's retningslinje en kombination af daratumumab, lenalidomid og dexamethason (DaraLenDex). Til patienter, der er refraktære overfor lenalidomid (ca. 50 patienter årligt), anbefales en kombination af daratumumab, bortezomib og dexamethason (DaraBorDex) [1].

Behandlingsvalget foretages i samråd mellem læge og patient under hensyntagen til effekt af tidligere behandling, bivirkninger til tidligere behandlinger, performancestatus, komorbiditet og patientpræferencer, herunder antallet af behandlingsfremmøder. Der tages også hensyn til eventuel refraktæritet overfor lægemidler der har indgået i tidligere behandlinger og særligt lenalidomid, da det oftest anvendes indtil progression.

Patienter, der er behandlet med DaraLenDex eller DaraBorDex, som igen bliver behandlingskrævende, behandles hovedsageligt med en kombination af carfilzomib og dexamethason (CarDex) [1]. De patienter, der tidligere er behandlet med carfilzomib, vil ikke igen være kandidater til en bortezomibholdig behandlingskombination, fordi carfilzomib er den mest potente af proteasominhibitorerne og anvendes til progression. Derfor vurderer fagudvalget, at PomBorDex (den ansøgte intervention) ikke kan være en standardbehandlingsmulighed i senere linjer.

4.2 Pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason

Pomalidomid er ikke et nyt lægemiddel. Det er godkendt i kombination med dexamethason til behandling af patienter der har modtaget mindst to tidligere behandlinger, dvs. senere i behandlingsforløbet end den ansøgte indikation.

Pomalidomid tilhører gruppen af immunmodulerende stoffer, som 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. Behandling med immunmodulerende stoffer hæmmer derfor både kræftcellernes deling og deres forsyning af næringsstoffer fra blodet.

PomBorDex skal doseres som følger:

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

5 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål fagudvalget ønsker at besvare i vurderingen af den kliniske merværdi for pomalidomid 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 1

Hvad er værdien af pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason sammenlignet med nuværende klinisk praksis til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget mindst én tidligere behandling, inklusive lenalidomid?

Population

Voksne patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget mindst en tidligere behandling, inklusive lenalidomid.

Intervention

Pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason.

Komparator

DaraLenDex doseret som følger i serier af 28 dage indtil progression:

- Daratumumab 16 mg/kg i.v. på dag 1, 8, 15 og 22 i serie 1-2, dag 1 og 15 i serie 3-6 og dag 1 fra serie 7
- Lenalidomid 25 mg p.o. på dag 1-21
- Dexamethason 40 mg p.o. på dag 1, 8, 16 og 22

DaraBorDex doseret som følger i serier af 21 dage

- Daratumumab 16 mg/kg i.v. på dag 1, 8, 15 i serie 1-3, dag 1 i serie 4-9 og dag 1 i serier af 28 dage fra serie 9 og frem til progression
- Bortezomib 1,3 mg/m² s.c. på dag 1, 4, 8 og 11 i serie 1-9
- Dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, og 12 i serie 1-9

Effektmål

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

5.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvad er værdien af pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason sammenlignet med daratumumab i kombination med bortezomib og dexamethason til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som er refraktære overfor lenalidomid, og som har modtaget mindst én tidligere behandling?

Population

Voksne patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget mindst en tidligere behandling og som vurderes at være refraktære overfor lenalidomid.

Intervention

Pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason.

Komparator

Fagudvalget definerer følgende komparatorer:

DaraBorDex doseret som følger i serier af 21 dage

- Daratumumab 16 mg/kg i.v. på dag 1, 8, 15 i serie 1-3, dag 1 i serie 4-9 og dag 1 i serier af 28 dage fra serie 9 og frem til progression
- Bortezomib 1,3 mg/m² s.c. på dag 1, 4, 8 og 11 i serie 1-9
- Dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, og 12 i serie 1-9

Effektmål

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

5.3 Klinisk spørgsmål 3

Hvad er værdien af pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason sammenlignet med CarDex til patienter, som har modtaget mindst to tidligere behandlinger?

Population

Voksne patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget mindst to tidligere behandlinger, og som har modtaget enten DaraLenDex eller DaraBorDex.

Intervention

Pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason.

Komparator

Fagudvalget definerer følgende komparatorer:

CarDex doseret som følger i serier af 28 dage indtil progression

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

Effektmål

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

5.4 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og kategori. 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. ansøgningskemaet. 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. Oversigt over de valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed og 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. | - |
| | Vigtigt | Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger* | Median PFS | 3 mdr. | - |
| 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 points ændring 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.

5.4.1 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. Den mediane overlevelse, baseret på studiedata, er med de nuværende behandlingsmuligheder ca. 4 år [4–6]. Fagudvalget har vurderet, at den mindste klinisk relevante forskel i median overlevelse mellem intervention og komparator er 3 måneder.

Fagudvalget ønsker at medtage PFS som et surrogatmål for samlet overlevelse, såfremt data for overlevelse ikke er modne for samtlige sammenligninger mellem intervention og komparatorer. Fagudvalget vurderer, at PFS som surrogat for overlevelse er et vigtigt effektmål. For patienter, der har modtaget mindst en tidligere behandling, er den mediane PFS ca. 18 måneder, baseret på studiedata [4–9]. Fagudvalget vurderer, at mindste klinisk relevante forskel i PFS er 3 måneder.

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. De behandlinger, der i dag anvendes til behandling af patienter, der tidligere har modtaget mindst én behandling, er bivirkningstunge, og 10-15 % ophører behandlingen pga. uønskede hændelser, baseret på studiedata [4,8,9]. 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.

5.4.2 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 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 pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason er sammenlignet direkte med de valgte komparatorer.

Sekretariatet har ikke fundet artikler, som kan anvendes til direkte sammenligning af pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason og de valgte komparatorer

Virksomheden skal derfor søge efter studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning af pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason og komparatorerne. Det betyder, at der både skal søges efter primærstudier af effekten af pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason og efter primærstudier af effekten af komparatorerne. 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 et relevant effektmål. Studier, som 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, stadietinddeling (ISS), nyrefunktion samt antal og type af tidligere behandlinger, herunder hvor mange patienter der har modtaget HDT/STS.

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 syntesemetode (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 Studiegroupe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2017. 2017;[Danish]. Tilgængelig fra: www.myeloma.dk
2. Dansk Myelomatose Studiegroupe. 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. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng WJ, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2017;18(10):1327–37. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30578-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30578-8)
5. Dimopoulos M, Wang M, Maisnar V, Minarik J, Bensinger W, Mateos M-V, et al. Response and progression-free survival according to planned treatment duration in patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in the phase III ASPIRE st. *J Hematol Oncol* [internet]. 2018;11(1):49. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29615082>
6. Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, Chen C, Zichlin ML, Brun A, et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. *Cancer* [internet]. 2018;124(20):4032–43. Tilgængelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.31680>
7. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [internet]. 2016;374(17):1621–34. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1516282>
8. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, White D, Benboubker L, Cook G, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica* [internet]. 2018; Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30237262>
9. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica* [internet]. 2018; Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30237264>
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.

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 | "pomalidomide"[nm] | |
| 5 | pomalidomide*[tiab] OR cc4047*[tiab] OR cc-4047*[tiab] OR imnovid*[tiab] OR pomalyst*[tiab] OR actimid*[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 | “lenalidomide”[Mesh] | |
| 15 | 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] | |
| 16 | #14 OR #15 | |
| 17 | “daratumumab”[nm] | |
| 18 | daratumumab*[tiab] OR darzalex*[tiab] OR “humax cd38”[tiab] | |
| 19 | #17 OR #18 | |
| 20 | "carfilzomib" [nm] | |
| 21 | carfilzomib*[tiab] or kyprolis*[tiab] or pr-171*[tiab] | |
| 22 | #20 OR #21 | |
| 23 | #19 AND #16 AND #12 | Komparator Klinisk spg. 1 |
| 24 | #19 AND #9 AND #12 | Komparator Klinisk spg. 2 |
| 25 | #22 AND #12 | Komparator Klinisk spg. 3 |
| 26 | #23 OR #24 OR #25 | Alle komparatorer |
| 27 | #13 OR #26 | Intervention eller Komparatorer |
| 28 | #3 AND #27 | 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 | (pomalidomid* or cc4047* or cc-4047* or imnovid* or pomalyst* or actimid*):ti,ab,kw | |
| 5 | [mh Bortezomib] | |
| 6 | (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 | |
| 7 | {or #5-#6} | |
| 8 | [mh Dexamethasone] | |
| 9 | (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 | |
| 10 | {or #8-#9} | |
| 11 | #4 and #7 and #10 | Intervention |
| 12 | [mh Lenalidomide] | |
| 13 | (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 | |
| 14 | {or #12-#13} | |
| 15 | (daratumumab* or darzalex* or "humax cd38"):ti,ab,kw | |
| 16 | (carfilzomib* or kyprolis* or pr-171):ti,ab,kw | |
| 17 | #15 and #14 and #10 | Komparator spg. 1 |
| 18 | #15 and #7 and #10 | Komparator spg. 2 |
| 19 | #16 and #10 | Komparator spg. 3 |
| 20 | #17 OR #18 OR #19 | Alle komparatorer |
| 21 | #11 OR #20 | Intervention eller Komparatorer |
| 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. |