

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling til patienter med knoglemarvskræft (myelomatose)

| | |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Handelsnavn | Revlimid |
| Generisk navn | Lenalidomid |
| Firma | Celgene |
| ATC-kode | L04AX04 |
| Virkningsmekanisme | Lenalidomid er en thalidomidanalog med immunmodulerende, antiangiogenetisk og antineoplastisk virkning. |
| Administration/dosis | Den anbefalede startdosis er 10 mg oralt én gang dagligt kontinuerligt (på dag 1-28 i gentagne cyklusser af 28-dages varighed) til sygdomsprogression eller intolerans. Efter 3 cyklusser med lenalidomidvedligeholdelsesbehandling kan dosis øges til 15 mg oralt én gang dagligt, hvis dette tolereres. |
| Godkendt EMA-indikation | Revlimid som monoterapi er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret knoglemarvskræft hos voksne patienter, der har gennemgået autolog stamcelletransplantation. |
| Godkendelsesdato | 19.10.2017 |
| Offentliggørelsesdato | 19.10.2017 |
| Dokumentnummer | 8418 |
| Versionsnummer | 1.0 |

Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Fagudvalget vedrørende knoglemarvskræft (myelomatose)

Udpeget af

| | |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Formand Niels Frost Andersen Overlæge, ph.d., klinisk lektor | Lægevidenskabelige Selskaber |
| Asta Svirskaitė Overlæge | Region Nordjylland |
| Anja Klostergaard Afdelingslæge | Region Midtjylland |
| <i>Afventer</i> | Region Syddanmark |
| Bo Amdi Jensen Overlæge | Region Sjælland |
| Carsten Helleberg Overlæge | Region Hovedstaden |
| Anne Kærsgaard Mylin Speciallæge | Dansk Myelomatose Studie Gruppe |
| 2 patientrepræsentanter | Danske Patienter |
| Tonny Studsgaard Petersen Overlæge, klinisk lektor | Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF) |
| Michael Green Lauridsen Farmaceut | Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS) |

Medicinrådets sekretariat

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Projekt- og metodeansvarlig Karen Kleberg Hansen Projektgruppe Heidi Møller Johnsen Ehm Andersson Galijatovic Gedske Thomsen Louise Klokke Madsen | Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø |
| Fagudvalgs koordinator Anette Pultera Nielsen | |

Indhold

| | | |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 | Formål..... | 5 |
| 2 | Baggrund..... | 5 |
| 2.1 | Beskrivelse af sygdommen | 5 |
| 2.2 | Behandling af myelomatose | 6 |
| 2.3 | Lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling..... | 7 |
| 3 | Klinisk spørgsmål | 7 |
| 3.1 | Hvilken klinisk merværdi tilbyder lenalidomid sammenlignet med placebo som vedligeholdelsesbehandling til nyligt diagnosticerede patienter med myelomatose, som har gennemgået behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte? | 7 |
| 3.2 | Valg af effektmål..... | 8 |
| 3.1 | Øvrige overvejelser..... | 10 |
| 4 | Litteratursøgning | 11 |
| 4.1 | Databaser for søgningen | 11 |
| 4.2 | Søgetermer | 11 |
| 4.3 | Udvælgelse af litteratur..... | 12 |
| 4.4 | Kriterier for udvælgelse af litteratur | 12 |
| 5 | Databehandling/analyse..... | 12 |
| 6 | Referencer | 13 |

Forkortelser

| | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------|
| ARR | Absolut risiko reduktion |
| CI | Konfidensinterval |
| CRAB | Hypercalcæmi, nyrepåvirkning, anæmi og knogleforandringer |
| EMA | European Medicines Agency |
| EORTC | European Organization for Research and Treatment of Cancer |
| EPAR | European public assessment report |
| GRADE | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System |
| HDT | Højdosis kemoterapi med stamcellestøtte |
| HR | Hazard ratio |
| IMWG | International Myeloma Working Group |
| OR | Odds ratio |
| ORR | Overall response rate |
| OS | Overall survival (overlevelse) |
| PET/CT | Positron emission tomografi/computed tomografi |
| PFS | Progression free survival (progressionsfri overlevelse) |
| QLQ-C30 | Quality of life questionnaire |
| RR | Relativ risiko |
| SMD | Standardized mean difference |
| SPM | Sekundær primær malignitet |
| TTNT | Time to next treatment (tid til næste behandling) |

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling med henblik på generel ibrugtagning til patienter med knoglemarvskræft (myelomatose), som har gennemgået autolog stamcelletransplantation. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres 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 lenalidomid modtaget 15.09.17.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol skal besvares med en sammenlignende analyse mellem lenalidomid og placebo af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

2 Baggrund

2.1 Beskrivelse af sygdommen

Klinisk manifestation og præsentation

Myelomatose er en ikkehelbredelig, men behandlingsfølsom kræftsygdom, som skyldes proliferation af maligne plasmaceller i knoglemarven. Patienten kan opleve symptomer på anæmi med f.eks. træthed og åndenød samt øget infektionstendens på grund af nedsat knoglemarvsfunktion. Hos størstedelen af patienterne ses osteolytiske knogleforandringer eller ryghvirvelsammenfald, da de maligne plasmaceller påvirker knogleremodelleringen med øget osteoklastaktivitet og reduceret osteoblastaktivitet. Knoglenedbrydelsen fører til øget risiko for knoglebrud, knoglesmerter og hypercalcæmi [1].

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 (lette kæder). Hos nogle patienter vil M-komponenten give anledning til nyreskader eller egentligt nyresvigt [1].

Diagnostik

Myelomatose diagnosticeres på baggrund af fund ved knoglemarvsundersøgelse, PET/CT, evt. histologisk biopsi fra påvist tumor (plasmacytom eller myelom), samt undersøgelse for M-komponent i serum og urin. De diagnostiske kriterier, som anvendes i Danmark, er anbefalet af International Myeloma Working Group (IMWG) [2].

Prævalens og incidens

Myelomatose er den næsthøypigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark, hvor i alt ca. 1.800 patienter estimeres at leve med sygdommen. Der diagnosticeres nu ca. 450 nye patienter om året i Danmark, og medianalder ved diagnose er ca. 71 år. Ved diagnostetidspunktet har 25 % af patienterne asymptomatisk ikkebehandlingskrævende myelomatose, såkaldt smoldering myelomatose. Ca. 330 patienter diagnosticeres således årligt med behandlingskrævende sygdom [3]. Incidensen stiger med alderen. Myelomatose forekommer lidt hyppigere hos mænd end hos kvinder, men kønsratioen er tæt på 1.

Prævalensen af myelomatose er stigende på grund af befolkningens stigende middellevetid samt forbedrede behandlingsmuligheder gennem de seneste to årtier. Den forbedrede prognose skyldes indførelsen af højdosis kemoterapi med stamcellestøtte i begyndelsen af 1990'erne, den efterfølgende introduktion af behandling med thalidomid, bortezomib og lenalidomid, samt en forbedret understøttende behandling i form af knoglestyrkende lægemidler. Gennem de senere år er en række nye lægemidler desuden kommet på markedet i form af elotuzumab, ixazomib, carfilzomib, pomalidomid og daratumumab. Patienter, der ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, som især udgøres af populationen over 70 år, og som inkluderer de allerældste patienter, overlever median ca. 3 år med de hidtidige behandlingsmuligheder, mens overlevelsen er øget til ca. 7 år for patienter, der behandles med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte [3].

Behandlingskriterier

Behandling af myelomatose påbegyndes ikke nødvendigvis på diagnosetidspunktet. Hvorvidt der er behandlingsindikation vurderes på baggrund af, om sygdommen er symptomatisk med tegn på skadelig organpåvirkning (jf. CRAB-kriterier, dvs. hypercalcæmi, nyrepåvirkning, anæmi og knogleforandringer).

Cirka 20 % af patienterne udviser ingen symptomer ved diagnosetidspunktet. På nuværende tidspunkt er der ikke evidens for, at disse patienters prognose bedres ved opstart af medicinsk behandling. Derfor følges asymptomatiske patienter uden behandling frem til veldefinerede tegn på sygdomsaktivitet. De resterende patienter vil være behandlingskrævende på diagnosetidspunktet [1].

2.2 Behandling af myelomatose

Behandlingen af myelomatose varetages af de hæmatologiske afdelinger og består overvejende af medicinsk behandling. Selvom sygdommen er uhelbredelig, opnås symptomfrie remissioner hos mange patienter. Det overordnede behandlingsmål er således at opnå længst mulig overlevelse med færrest mulige bivirkninger samt længerevarende behandlingsfri perioder.

Ved første behandling træffes behandlingsvalg ud fra patientens almentilstand og komorbiditet. Primærbehandling til myelomatosepatienter yngre end 65-70 år og uden betydende komorbiditet er højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. Denne subgruppe udgør årligt ca. 100 patienter. Den mediane progressionsfrie overlevelse (PFS) for disse patienter er 32 måneder [3]. En mindre andel af patienterne har langvarig remission. Ca. 20 % er i fortsat remission efter 6 år [3].

Andelen af patienter, der ikke kandiderer til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, udgør ca. 220 patienter årligt. Størstedelen af disse patienter får behandling med melphalan + prednisolon + bortezomib eller lenalidomid + dexamethason.

Når en patient, der tidligere er behandlet med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, igen oplever sygdomsaktivitet, vurderes det, om responset efter den første behandling har været tilstrækkelig langvarigt til, at samme behandling kan gentages (bør være mindst 18-måneders respons). For patienter behandlet med melphalan + prednisolon + bortezomib kan behandlingen gentages, såfremt der er gået mere end 12 måneder fra afsluttet behandling [1].

Såfremt den initiale behandling ikke gentages, findes en lang række andre medicinske behandlingsalternativer, som vil kunne anvendes.

Hvis patienten oplever sygdomsprogression under eller indenfor 60 dage efter endt behandlingsforløb, betragtes patienten som refraktær overfor den pågældende behandling, mens betegnelsen relaps anvendes ved sygdomsprogression mere end 60 dage efter afsluttet behandling. Det er karakteristisk for

myelomatose, at der kan udvikles refraktæritet overfor de anvendte lægemidler i løbet af et sygdomsforløb [1].

2.3 Lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling

Lenalidomid er et centralt lægemiddel i behandlingen af myelomatose, idet lægemidlet, siden det blev godkendt i 2007, har indgået i en lang række kombinationsbehandlinger til behandling af myelomatose. I disse kombinationsbehandlinger er standarddosering af lenalidomid 25 mg dag 1-21, efterfulgt af 7 dages pause, hvorefter behandlingen gentages. Denne dosering fortsættes til progression eller ønske om behandlingsophør [4].

Lenalidomid som monoterapi er som det første EMA-godkendte lægemiddel til vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret myelomatose hos voksne patienter, der har gennemgået højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. Der er derfor ikke nogen gældende standardbehandling, der anvendes i perioden efter højdosis kemoterapi med stamcellestøtte indtil første relaps. Den anbefalede startdosis af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling er 10 mg oralt én gang dagligt kontinuerligt (på dag 1-28 i gentagne cyklusser af 28 dages varighed). Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller intolerans. Efter 3 cyklusser med lenalidomid vedligeholdelsesbehandling kan dosis øges til 15 mg oralt én gang dagligt, hvis dette tolereres.

Lenalidomid blev godkendt som vedligeholdelsesbehandling i februar 2017 og markedsføres som hårde kapsler i styrkerne 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg og 25 mg [4].

3 Klinisk spørgsmål

Nedenfor beskrives det kliniske spørgsmål, som danner grundlag for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling til patienter med myelomatose efter højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.

3.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder lenalidomid sammenlignet med placebo som vedligeholdelsesbehandling til nyligt diagnosticerede patienter med myelomatose, som har gennemgået behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte?

Population

Nyligt diagnosticerede patienter med myelomatose, som har modtaget behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.

Intervention

Lenalidomid i monoterapi, 10 mg dagligt dag 1-28 i cyklusser a 28 dage. Hvis patienten tåler det, kan dosis opjusteres til 15 mg dagligt efter tre cyklusser. Behandlingen fortsættes til sygdomsprogression eller intolerans.

Komparator

Der findes ingen anden godkendt vedligeholdelsesbehandling. Komparator er derfor placebo.

3.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori.

For alle effektmål ønskes data for både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningsskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål. Begrundelser for de valgte effektmål kan ses i tabellen nedenfor:

| Effektmål* | Vigtighed | Måleenhed | Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier) | Kategori |
|-----------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Overlevelse (OS) | Kritisk | Median OS i antal måneder | Forskel på 6 måneder mellem grupperne | Overlevelse |
| Behandlingsophør pga. bivirkninger (adverse events) | Kritisk | Andel patienter som ophører med behandling i studierne på grund af bivirkninger (adverse events) | Forskel på 10 procentpoint mellem grupperne | Alvorlige symptomer og bivirkninger |
| Livskvalitet | Vigtig | Antal pointændring over tid målt med EORTC QLQ-C30 | Forskel på 10 point mellem grupperne | Livskvalitet |
| Bivirkninger | Vigtigt | Kvalitativ gennemgang af rapporterede bivirkninger | Ikke relevant | Alvorlige symptomer og bivirkninger |

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i en af de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

3.2.1 Kritiske effektmål

Overlevelse

Overlevelse (Overall survival, OS) er et præcist effektmål, der belyser patientens levetid efter en fast opfølgningstid eller som en median overlevelse. Overlevelse defineres som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død uanset årsag. Behandlingsmålet ved myelomatose er at sikre længst mulig overlevelse under hensyntagen til patientens livskvalitet, og overlevelse er derfor et kritisk effektmål. Den mediane overlevelse hos patienter, der behandles med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, er ca. 7 år [3]. Fagudvalget vurderer desuden, at patienter har en præference for at kunne opnå behandlingsfrihed. Idet anvendelsen af vedligeholdelsesbehandling medfører vedvarende behandling, vurderer fagudvalget, at behandlingen skal medføre en betydelig gevinst i form af overlevelse. Fagudvalget har derfor vurderet, at den mindste klinisk relevante forskel i median overlevelse er 6 måneder.

Behandlingsophør grundet bivirkninger

Behandlingsophør grundet bivirkninger vurderes at være et kritisk effektmål, som udtrykker hvor godt behandlingen tolereres. Det er særlig vigtigt i denne sammenhæng, fordi behandlingen gives kontinuerligt til sygdomsprogression, hvorfor bivirkninger og deres håndterbarhed kan have stor betydning for patienternes livskvalitet. Formålet med vedligeholdelsesbehandling er at forlænge effekten af højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. Det forventes, at daglig kemoterapi i sammenligning med ingen behandling vil medføre uacceptable bivirkninger hos en del af patienterne. Et vist frafald er derfor både forventeligt og acceptabelt for en potentielt livsforlængende behandling, hvor alternativet er ingen behandling. Medfører behandlingen en betydelig overlevelsesevinst, finder fagudvalget det derfor

acceptabelt, at op mod 1 ud af 10 patienter må ophøre behandling grundet bivirkninger, uden at dette får negativ indflydelse på den samlede kliniske merværdi.

3.2.2 Vigtige effektmål

Livskvalitet

Livskvalitet er et kritisk effektmål i vurderingen af behandling af myelomatose, fordi sygdommen manifesterer sig ved en række symptomer, 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 ambulat behandling har betydende indflydelse på livskvaliteten. Det hyppigst anvendte redskab til vurdering af livskvalitet indenfor kliniske studier af myelomatose er det cancerspecifikke EORTC QLQ-C30-skema. Redskabet indeholder fem funktionelle skalaer, tre symptomskaaler, 6 enkeltsymptomer samt en overordnet status for helbred og livskvalitet [6,7]. Der findes ikke et valideret mål for mindste betydende forskel for dette måleredskab. Det er undersøgt, hvor stor en ændring på skalaen der i gennemsnit blev opfattet som en ændring i livskvalitet blandt patienter med myelomatose [8]. 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 [9]. 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 myelomatose, eksempelvis det generiske EQ-5D eller andre sygdomsspecifikke værktøjer.

Bivirkninger

Fagudvalget ønsker som supplement til effektmålet *behandlingsophør grundet bivirkninger* en kvalitativ gennemgang af alle bivirkninger af enhver grad, der er rapporteret i de kliniske studier, hvor lenalidomid er undersøgt som vedligeholdelsesbehandling i den ansøgte dosis. Fagudvalget vil ud fra denne gennemgang vurdere håndterbarhed og tyngde af bivirkningsprofilen. Der bør i gennemgangen lægges særlig vægt på udviklingen af sekundær primær malignitet (SPM), herunder deres type og alvorlighed. Den kvalitative gennemgang vil bidrage til kategoriseringen af den kliniske merværdi.

3.2.3 Mindre vigtige effektmål

Samlet responsrate (ORR)

Samlet responsrate (ORR) er defineret som andelen af patienter, der opnår respons på behandlingen svarende til partielt respons eller bedre (respons defineret ved IMWG-kriterier) [2]. Dybden og varigheden af respons på behandling er vist at være associeret med forlænget PFS og OS [10]. Fagudvalget vurderer, at respons på behandling er en vigtig klinisk parameter til vurdering af, om den enkelte patient bør fortsætte et igangværende behandlingsforløb. Ved vurdering af lægemidlers samlede effekt betragtes ORR dog som en surrogatmarkør for PFS og OS. Det forventes, at der foreligger modne data for PFS og/eller OS for det omhandlede lægemiddel, hvorfor fagudvalget anser ORR som et mindre vigtigt effektmål i denne sammenhæng. Desuden vurderes effektmålet mindre relevant for vurderingen af en vedligeholdelsesbehandling, idet patienterne formentlig allerede ved opstart har enten partiel eller komplet respons.

Progressionsfri overlevelse

PFS defineres som tiden fra randomisering til progression eller død, hvor progression bestemmes efter det standardiserede responskriterie [2]. PFS er i en metaanalyse vist at korrelere med overlevelse indenfor

behandling af myelomatose [5]. På baggrund af ansøgers foreløbige ansøgning forventes modne overlevelsedata, hvorfor PFS vurderes at være mindre vigtigt.

Tid til næste behandling (TTNT)

Tid til næste behandling kan enten defineres som tid fra endt primær behandling til opstart af næste behandling eller som tid fra randomisering eller opstart af første behandling til opstart af næste behandling [11,12]. Effektmålets validitet på tværs af studier er derfor påvirket af inkonsistent definition. Fagudvalget mener, at TTNT kan være et relevant effektmål, som indeholder information om symptomatisk sygdomsaktivitet, og som bedre end PFS kan udtrykke patienters mulighed for at opnå behandlingsfrie perioder, som er vigtige aspekter for patienten. Da lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling anvendes kontinuerligt til progression, vil både TTNT og PFS dog ikke være udtryk for egentlige behandlingsfrie perioder. En forudsætning for at sammenligne data for TTNT er, at der er klare kriterier for, hvornår patienter bør modtage behandling. Den kliniske praksis vedrørende kriterier for opstart af behandling forventes at være så variabel på tværs af centre, at data for TTNT fra de kliniske studier vil være for indirekte til at kunne anvendes ved vurderingen. Baseret på fagudvalgets kendskab til litteraturen forventes dette effektmål desuden at være inkonsistent rapporteret i de kliniske studier. Fagudvalget vurderer derfor, at effektmålet er mindre vigtigt.

Udvikling af sekundær primær malignitet (SPM)

Udvikling af SPM er en velkendt senfølge ved anvendelse af lenalidomid og andre kemoterapier. Forekomsten af denne senfølge vurderes at være lav og de sekundære primære maligniteter er i denne forbindelse typisk mulige at behandle. Risikoen for, at patienterne oplever progression, vurderes at være større end risikoen for at udvikle SPM. Det vurderes derfor, at effektmålet er mindre vigtigt ved vurdering af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling. Forekomsten, herunder type og alvorlighed af SPM, vil blive vurderet kvalitativt ved den øvrige gennemgang af bivirkninger.

Progressionsfri overlevelse efter næste behandling (PFS2)

PFS2 er defineret som tid fra randomisering til objektiv tumorprogression på næste linje behandling eller død uanset årsag. Af EMA omtales dette effektmål som relevant ved introduktion af nye behandlingskoncepter, f.eks. vedligeholdelsesbehandling, i tilfælde, hvor der ikke kan foretages en vurdering baseret på OS. Det er angivet i den foreløbige ansøgning, at der er publiceret data vedrørende OS for lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling, hvorfor PFS2 vurderes at være mindre vigtigt.

3.1 Øvrige overvejelser

3.1.1 Risiko for refraktæritet

Fagudvalget udtrykker bekymring for anvendelse af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling, idet lenalidomid udgør en vigtig terapeutisk komponent i en række behandlingsmuligheder til myelomatose. Eventuel udvikling af refraktæritet overfor lenalidomid i forbindelse med vedligeholdelsesbehandling vil betyde, at patienten ikke vil være kandidat til den række af behandlingsmuligheder i næste behandlingslinje, hvori lenalidomid indgår. Fagudvalget ønsker derfor, at ansøger adresserer risikoen for at udvikle refraktæritet overfor lenalidomid i forbindelse med vedligeholdelsesbehandling. Redegørelsen bør så vidt muligt underbygges af data. Fagudvalget vil i vurderingen af den kliniske merværdi inddrage risikoen for refraktæritet.

3.1.2 Dosering ved anvendelse som vedligeholdelsesbehandling

Ved anvendelse af lenalidomid i kombinationsbehandlinger er standarddosering af lenalidomid 25 mg dag 1-21 efterfulgt af 7-dages pause, hvorefter behandlingen gentages. Fagudvalget ønsker, at ansøger

adresserer rationale for ikke at indlægge 7-dages behandlingspause pr. cyklus, ved anvendelse af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling.

4 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede studier (fuldtekstartikler) og data fra EMAs European public assessment report (EPAR). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser og kunne besvare de kliniske spørgsmål. Upublicerede data og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en reel sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, som hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør disse i ansøgningsskemaet og i vurderingsrapporten vedrørende klinisk merværdi.

4.1 Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library). Derudover skal EMAs EPAR konsulteres for det aktuelle lægemiddel.

4.2 Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen. Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

| | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lægemiddel <ul style="list-style-type: none">• Lenalidomid• Revlimid <p><i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p> <p><i>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med OR</i></p> | <i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i> | Indikation <ul style="list-style-type: none">• Myelomatose• Vedligeholdelse (maintenance)/monoterapi <p><i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p> |
| Komparator <ul style="list-style-type: none">• Da komparator er placebo, bør søgningen ikke inkludere søgetermer herfor | | |

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

4.3 Udvalgelse af litteratur

Der ekskluderes først 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 artiklens fuldtekst vurderes.

4.4 Kriterier for udvælgelse af litteratur

Studier ekskluderes på baggrund af de PICO-beskrivelser, der er angivet under hvert klinisk spørgsmål. Studierne skal rapportere mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål. Hvis der findes randomiserede kontrollerede studier, som kan besvare de kliniske spørgsmål, inkluderes data fra disse. Hvis der ikke findes randomiserede kontrollerede studier, kan data fra ukontrollerede kliniske studier inddrages.

Data kan også ekstraheres fra EMAs EPAR, selvom denne ikke identificeres i litteratursøgningen.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema.

Alle relevante data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevante data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT) og per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal om muligt angives, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR. Hvis der findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt ift. den præspecificerede population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, skal der ikke gøres 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, hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel (OS, PFS, behandlingsophør grundet bivirkninger), skal den relative forskel være basis for de statistiske analyser. Den absolutte forskel skal derefter beregnes, baseret på den estimerede relative forskel for det antagne niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen, som er defineret af fagudvalget, jf. punkt 3.2. 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 risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \cdot 0.5 = 15$ %-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 syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode [13]).

Medicinerådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, skal eventuelle metaanalyser baseres på Standardized Mean Difference (SMD). Den estimerede SMD skal omregnes til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelse i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemetode begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Referencer

1. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2016. 2016;[Danish].
2. 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.
3. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Dansk Myelomatose Database [internet]. [citeret 10. oktober 2017]. Tilgængelig fra: <http://www.myeloma.dk>
4. European Medicines Agency. European Public Assessment Report - SPC - Revlimid. 2017.
5. Cartier S, Zhang B, Rosen VM, Zarotsky V, Bartlett JB, Mukhopadhyay P, et al. Relationship between treatment effects on progression-free survival and overall survival in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of published clinical trial data. *Oncol Res Treat.* 2015;38(3):88–94.
6. 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.
7. EORTC Data Center. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 2001.
8. 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.
9. 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. Chanan-Khan AA, Giralt S. Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):2612–24.
11. Rajkumar SV, Harousseau J-L, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Bd. 117, Blood.* Washington, DC; 2011. s. 4691–5.
12. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: A multicenter

international myeloma working group study. *Leukemia*. 2012;26(1):149–57.

13. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683–91.