

Medicinrådets protokol for en fælles regional behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft

Om Medicinrådet

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

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

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

De 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 arbejde med en behandlingsvejledning. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Se Medicinrådets Metodehåndbog for terapiområder version 1.1 for yderligere information.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	17. juni 2020
Ikrafttrædelsesdato	17. juni 2020
Dokumentnummer	79025
Versionsnummer	2.0

©Medicinrådet, 2020
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 17. juni 2020



Indholdsfortegnelse

1. Begreber og forkortelser	4
2. Formål.....	5
3. Baggrund	5
3.1 Knoglemarvskræft	5
3.1.1 Forekomst og nye tilfælde af knoglemarvskræft	6
3.1.2 Diagnose.....	6
3.1.3 Cytogenetik og risikoprofil	6
3.2 Behandling af knoglemarvskræft.....	7
3.2.1 Nuværende dansk klinisk behandlingspraksis.....	8
3.3 Lægemidlerne	9
4. Kliniske spørgsmål	11
4.1 Hvilken induktionsbehandling bør anvendes til patienter med knoglemarvskræft, der er kandidater til HDT/STS i 1. linje?.....	11
4.2 Hvilken 1. linjebehandling bør anvendes til patienter med knoglemarvskræft, der <i>ikke</i> er kandidater til HDT/STS?	11
4.3 Hvilken 2. linjebehandling bør anvendes til patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst én behandling?	12
4.4 Hvilken behandling bør anvendes i 3. og efterfølgende linjer til patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst to behandlinger?.....	12
4.5 Valg af effektmål.....	13
5. Andre overvejelser	16
6. Øvrige forhold	16
7. Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	17
7.1 Søgning efter kliniske retningslinjer	17
7.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier.....	17
7.3 Udvælgelse af litteratur.....	17
8. Kvalitetsvurdering	18
9. Databehandling og analyse	18
10. Referencer	20
11. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	22
12. Versionslog	23



1. Begreber og forkortelser

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



2. Formål

Denne protokol er grundlaget for Medicinrådets arbejde med den regionale behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft. Medicinrådet ønsker i behandlingsvejledningen at redegøre for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed samt angive retningslinjer for anvendelse af lægemidler på terapiområdet. Medicinrådet vil redegøre for, om der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af lægemidlerne kan ligestilles. Medicinrådet begrundede sin indstilling til en behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft med følgende:

- Den gældende behandlingsvejledning udarbejdet af Medicinrådet er godkendt den 15. maj 2019. Siden er der kommet nye behandlingskombinationer til. Det vil være relevant at opdatere litteratursøgningen for at identificere evidensen og dermed skabe grundlag for at indplacere de nye lægemidler og lægemiddelkombinationer i vejledningen.

Ved godkendelse af indstillingen på rådsmødet den 20. november 2019 udtrykte Rådet ønske om, at fagudvalget tog stilling til følgende:

- Har de nye behandlinger betydning for Medicinrådets anbefalinger i behandlingsvejledningen, herunder eventuelle ligestillinger og ændringer af indplacering i behandlingsalgoritmen?
- Hvor lang bør behandlingsvarigheden være ved primærbehandling af patienter, der ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte?
- Er der forskel på primærbehandling til patienter, der ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (yngre patienter/bedre almen tilstand vs. ældre, mere skrøbelige patienter)?

Der udvikles og ibrugtages løbende nye behandlinger til knoglemarvskræft og behandlingsmulighederne for en nydiagnosticeret patient ændrer sig derfor med tiden. Behandlingsvejledningen vil tage udgangspunkt i de behandlingsmuligheder, der er tilgængelige, når behandlingsvejledningen træder i kraft. Anbefalingerne vil derfor beskrive behandlingsforløbet for nydiagnosticerede patienter, der har mulighed for behandling med samtlige behandlingsalternativer.

For patienter, der tidligere har modtaget behandling, vil behandlingsvejledningens anbefalinger kunne anvendes under hensyntagen til tidligere behandlinger og refraktæritet. Fagudvalget vil formulere generelle principper for disse hensyn, som også vil gælde, når fremtidige behandlingsalternativer skal indplaceres i vejledningen.

3. Baggrund

3.1 Knoglemarvskræft

Knoglemarvskræft (myelomatose) er en uhelbredelig, livstruende og livsforkortende, men behandlingsfølsom hæmatologisk kræftsygdom. Sygdommen skyldes, at én type af hvide blodlegemer (plasmaceller) 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, som medfører, at patienten oplever bl.a. træthed og åndenød. Ændringerne i knoglemarven fremmer aktiviteten af celler, som nedbryder knoglerne og reducerer aktiviteten af de celler, som opbygger knoglevæv. Derfor nedbrydes knoglerne, og patienten får øget risiko for knoglebrud, oplever knoglesmerter og får forhøjet kalk i blodet. Hos størstedelen af patienter med knoglemarvskræft kan der påvises et ikkefunktionelt antistof (M-komponent) eller dele heraf (frie lette kæder) i blod og urin. M-komponenten og de lette kæder dannes af de maligne plasmaceller. Hos nogle patienter vil de lette kæder give anledning til nyreskader eller egentligt nyresvigt [1]. Målinger af M-komponenten og de frie lette kæder bruges til at diagnosticere patienterne og til at følge sygdommens udvikling.

3.1.1 Forekomst og nye tilfælde af knoglemarvskræft

Knoglemarvskræft er den næsthypigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark, hvor i alt ca. 2.300 patienter anslås at leve med sygdommen [2]. Der diagnosticeres ca. 380 behandlingskrævende patienter om året i Danmark, og medianalder ved diagnose er ca. 71 år [3]. Risikoen for at få knoglemarvskræft stiger med alderen og forekommer lidt hyppigere hos mænd end hos kvinder [1].

Antallet af patienter med knoglemarvskræft er stigende på grund af befolkningens stigende middellevealder samt forbedrede behandlingsmuligheder gennem de seneste tre årtier. Prognosen er forbedret efter indførelsen af højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT/STS) i begyndelsen af 1990'erne, efterfulgt af nye lægemidler (proteasomhæmmere, immunmodulerende stoffer (IMiDs) og monoclonale antistoffer) samt forbedret knoglebeskyttende behandling. De senere år er en række nye lægemidler kommet på markedet, og flere præparater er aktuelt i klinisk afprøvning.

I dag er halvdelen af de patienter, der behandles med HDT/STS, fortsat i live efter ca. 7 år (den mediane overlevelse). Den mediane overlevelse for de patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS, er ca. 3 år [4]. Den mediane overlevelse for hele gruppen er 5 år. Den mediane overlevelse i baggrundsbefolkningen er for 70-årige ca. 16 år, baseret på beregninger af estimater fra Danmarks Statistik, www.dst.dk.

3.1.2 Diagnose

Knoglemarvskræft diagnosticeres ved blodprøver, urinprøve, knoglemarvsundersøgelse og CT-scanning af skelettet. De diagnostiske kriterier, som anvendes i Danmark, er anbefalet af International Myeloma Working Group (IMWG) [5]. Sygdommen er behandlingskrævende ved organpåvirkning, herunder skeletskade, nyrepåvirkning, forhøjet kalk i blodet og blodmangel (myeloma defining events, MDE-kriterier). Hos undergruppen, der endnu ikke har organpåvirkning, men har markant øget risiko for at udvikle dette inden for kort tid, bør behandling overvejes [1].

3.1.3 Cytogenetik og risikoprofil

I kræftcellerne findes der en række forskellige kromosomforandringer (cytogenetiske afvigelser), der har betydning i forhold til prognosen, og hvordan lægemidlerne virker. På den baggrund opdeles sygdommen i højrisiko eller standardrisiko cytogenetik. Valg af behandling bør derfor foretages under hensyntagen til den enkelte patients risikoprofil [2,3,4].



Udover den cytogenetiske risikoprofil inddrages følgende faktorer i den prognostiske vurdering: det Internationale Prognostiske Staging System (ISS) og laktatdehydrogenase (LDH). Alle faktorerne bør inddrages i en kombination for at vurdere, om patienten har en højrisikoprofil. I Danmark har risikoprofilen betydning i forhold til prognostisering og ved deltagelse i forskning, men anvendes ikke rutinemæssigt ved behandlingsvalg. Dette forventes at ændre sig i fremtiden.

3.2 Behandling af knoglemarvskræft

Behandlingen af knoglemarvskræft varetages på de hæmatologiske afdelinger. Den medicinske behandling består af forskellige lægemiddelkombinationer, der har vist sig mere virksomme en enkeltstofbehandling [9]. Ved knoglebrud, truende knoglebrud og medullært tværsnitssyndrom suppleres behandlingen med stråleterapi og/eller kirurgi. Behandlingen er ikke kurativ, så ud over forlænget overlevelse er målet med behandlingen at give patienterne længst mulige sygdomsfrie perioder med bedst mulig livskvalitet.

Da behandlingen af knoglemarvskræft er kompleks og under hastig udvikling, er der udarbejdet en konsensusretningslinje til bestemmelse af antallet af tidligere behandlinger [10]. Fagudvalget anvender denne retningslinje i beskrivelsen af lægemidler og lægemiddelkombinationer til behandling af knoglemarvskræft. Definitionerne fra retningslinjen er angivet i Tabel 1.



Tabel 1: definitioner anvendt i konsensusretningslinjen til bestemmelse af antallet af tidligere behandlinger af knoglemarvskræft [10].

Definition	
Behandlingslinje	En behandlingslinje består af mindst én komplet serie af ét lægemiddel, et regime bestående af en kombination af flere lægemidler eller en planlagt sekventiel behandling af flere regimer (f.eks. betragtes følgende som 1. linjebehandling: 3-6 serier af initial behandling med bortezomib og dexamethason efterfulgt af højdosiskemoterapi med stamcellestøtte, konsoliderende behandling og lenalidomid vedligeholdelsesbehandling).
Ny behandlingslinje	En behandling anses som en ny behandlingslinje, hvis en af følgende tre er opfyldt: <ol style="list-style-type: none">1. Opstart af en ny behandlingslinje efter ophør af en tidligere linje: Hvis et behandlingsregime stoppes uanset årsag og et andet regime opstartes, bør det betragtes som en ny behandlingslinje. Et regime anses som ophørt, hvis behandling med alle lægemidlerne i det pågældende regime er ophørt. Et regime betragtes ikke som ophørt, hvis behandling med nogle, men ikke alle lægemidlerne i det pågældende regime er ophørt.2. Ikke planlagt tilføjelse eller substitution af et eller flere lægemidler i et eksisterende regime: Ikke planlagt tilføjelse af et nyt lægemiddel eller skift til et andet lægemiddel (eller kombination af lægemidler) uanset årsag betragtes som en ny behandlingslinje.3. Højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT/STS): Hos patienter, der behandles med HDT/STS mere end én gang, undtaget i tilfælde af planlagt tandem HDT/STS med et prædefineret interval (f.eks. tre måneder), bør hver HDT/STS (autolog eller allogene) betragtes som en ny behandlingslinje uanset om den konsoliderende behandling er den samme eller ej.
Afbrydelser og dosismodifikationer	Hvis et regime afbrydes eller stoppes uanset årsag, og det samme lægemiddel eller lægemiddelkombination opstartes igen, uden noget andet regime har været anvendt i den mellemliggende periode, bør det betragtes som den samme behandlingslinje. <p>Men hvis et regime afbrydes eller stoppes uanset årsag og opstartes igen på et senere tidspunkt, hvor der i mellemtiden har været anvendt ét eller flere andre regimer, eller hvis regimet er modificeret ved tilføjelse af ét eller flere lægemidler, bør det betragtes som to forskellige behandlingslinjer.</p> Dosismodifikation inden for samme regime bør ikke betragtes som en ny behandlingslinje.

3.2.1 Nuværende dansk klinisk behandlingspraksis

Patienter, der diagnosticeres med behandlingskrævende knoglemarvskræft, påbegynder induktionsbehandling med henblik på efterfølgende perifer stamcellehøst og HDT/STS bestående af højdosis melphalan med stamcellestøtte, såfremt de vurderes at være kandidater til det. Efter HDT/STS gives eventuelt konsoliderende behandling og efterfølgende vedligeholdelsesbehandling. Det er en individuel vurdering, som foretages af lægen i samråd med patienten, hvorvidt patienten er kandidat til HDT/STS. Typisk vil en



kandidat være i god almentilstand, uden betydende komorbiditet og yngre end 70 år. For patienter, der vurderes ikke at være kandidater til HDT/STS, findes flere lægemidler, der tilbydes som behandlingskombinationer. Patienter, som modtager HDT/STS, har en bedre prognose end de, der ikke er kandidater til behandlingen. Uafhængigt af hvilken behandling den nydiagnosticerede patient modtager, vil en lille andel af patienterne ikke respondere (være refraktære) på primærbehandling, og alle patienterne vil på et tidspunkt få et behandlingskrævende tilbagefald (relaps).

Når en patient får tilbagefald, er der flere behandlingsmuligheder, bestående af en kombination af flere lægemidler, som angriber kræftcellerne på forskellige måder [9]. Behandlingsvalget foretages i samråd mellem læge og patient under hensyntagen til effekt af tidligere behandling, bivirkninger til tidligere behandlinger, alment funktionsniveau (performance status), komorbiditet og patientpræferencer, herunder antallet af behandlingsfremmøder. Der tages også hensyn til eventuel refraktæritet overfor lægemidler, der er indgået i tidligere behandlinger.

Årligt vil ca. 380 patienter med knoglemarvskræft modtage behandling i 1. linje og 320 i 2. linje [3]. Der findes ikke danske data for antallet af patienter, der vil modtage behandling i 3. linje, men i en stor europæisk real world-opgørelse modtog 95 % af patienterne 1. linjebehandling, 61 % 2. linjebehandling og 38 % 3. linjebehandling [11]. Således er der et frafald på ca. 1/3 af kohorten for hver behandlingslinje. På baggrund af dette vurderer fagudvalget, at ca. 200 i Danmark årligt vil få behandling i 3. og efterfølgende linjer.

Refraktæritet og relaps

Behandlingsrefraktæritet er defineret ved sygdomsprogression under behandling eller inden for 60 dage efter behandlingsophør [12]. Fagudvalget bemærker, at denne definition er formuleret inden brug af vedligeholdelsesbehandling i reducerede doser. Relaps (tilbagefald) er defineret ved sygdomsprogression mere end 60 dage efter afsluttet behandling. Ved behandlingsrefraktæritet betragtes behandlingen som uvirksom, og de lægemidler, der indgår i behandlingen, bør som udgangspunkt ikke bruges i fremtidige behandlinger. Dette gælder dog ikke dexamethason.

3.3 Lægemidlerne

I det følgende beskrives de lægemidler og behandlingskombinationer, som vil indgå i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. knoglemarvskræft 2.0.

Ved behandling af knoglemarvskræft har antallet af tidligere behandlinger betydning for, hvilke lægemidler og lægemiddelkombinationer der kan anvendes. Det er derfor specificeret i indikationen for lægemidler og lægemiddelkombinationer, hvilket tidspunkt i behandlingsforløbet de er godkendt af EMA til. Tabel 2 giver en oversigt over, hvilke lægemidler der indgår i behandlingskombinationerne til hver behandlingslinje. For 1. linje er der to undergrupper: kandidater og ikkekandidater til HDT/STS. Oversigten tager udgangspunkt i de behandlinger, der anvendes i dansk klinisk praksis og indeholder de behandlingskombinationer, der indgår i Medicinrådets anbefalinger vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft, samt behandlingskombinationer der er godkendt af EMA efter udgivelsen af disse anbefalinger. Dosering følger Dansk Myelomatose Studiegruppes retningslinje 2017 for behandling af knoglemarvskræft [1].



Tabel 2. Lægemidler og behandlingskombinationer til behandling af knoglemarvskræft. Behandlingerne er EMA-godkendt til den behandlingslinje, der er angivet, med mindre andet er anført.

1. linje (anvendes til nydiagnosticerede patienter)

<u>Kandidater til HDT/STS</u>	<u>Ikkekandidater til HDT/STS</u>
<u>Induktionsbehandling:</u>	Bortezomib + lenalidomid + dexamethason
Bortezomib + cyklofosfamid + dexamethason*	Lenalidomid + dexamethason
Bortezomib + lenalidomid + dexamethason*	Bortezomib + melphalan + prednison
Bortezomib + thalidomid + dexamethason	Daratumumab + bortezomib + melphalan + prednison**
<u>Mobiliserende kemoterapi og perifer stamcellehøst:</u>	Bortezomib + dexamethason
Cyklofosfamid	Melphalan + prednison + lenalidomid
	Melphalan + prednison
<u>Højdosis kemoterapi med stamcellestøtte:</u>	
Melphalan	
<u>Evt. konsoliderende behandling:</u>	
Gentagelse af HDT/STS	
Bortezomib + lenalidomid + dexamethason*	
Lenalidomid + dexamethason*	
<u>Vedligeholdelsesbehandling:</u>	
Lenalidomid indtil progression	

2. linje (kan anvendes ved 1. relaps til patienter, som har modtaget mindst én tidligere behandling)

Gentagelse af HDT/STS
Daratumumab + lenalidomid + dexamethason
Elotuzumab + lenalidomid + dexamethason
Carfilzomib + lenalidomid + dexamethason
Ixazomib + lenalidomid + dexamethason
Daratumumab + bortezomib + dexamethason
Pomalidomid + bortezomib + dexamethason
Carfilzomib + dexamethason
Bortezomib + dexamethason
Lenalidomid + dexamethason

3. og efterfølgende linjer (kan anvendes ved 2. relaps til patienter, som har modtaget mindst to tidligere behandlinger)~

Elotuzumab + pomalidomid + dexamethason^
Isatuximab + pomalidomid + dexamethason**
Pomalidomid + dexamethason
Daratumumab + dexamethason
Pomalidomid + cyklofosfamid + dexamethason
Bortezomib + doxorubicin
Thalidomid + dexamethason*
Bortezomib + dexamethason + doxorubicin*

*Lægemiddelkombination, der ikke er godkendt til den pågældende indikation.

**Såfremt behandlingen anbefales af Medicinrådet.

~Behandlingsmuligheder nævnt under anden linje kan benyttes i tredje og senere linjer, hvis patienten ikke er refraktær eller intolerant for de lægemiddelstoffer der indgår.

^Lægemiddelkombinationen er ikke anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet.



4. Kliniske spørgsmål

Nedenstående kliniske spørgsmål angiver de primære problemstillinger, som ønskes afdækket i denne behandlingsvejledning. Til hvert klinisk spørgsmål knytter sig en definition af PICO, dvs. patientgruppen, interventionerne, alternativet til interventionerne (komparator) samt de effektmål, som lægemidlernes virkning skal vurderes ud fra (outcomes). De kliniske spørgsmål skal afdække, om der er klinisk betydende forskelle på de listede interventioner til hver af de beskrevne populationer.

Der stilles ikke kliniske spørgsmål vedrørende nedenstående behandlinger, men evidensen for disse vil blive beskrevet i behandlingsvejledningen på samme måde som i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. knoglemarvskræft version 1.2.

- Mobiliserende kemoterapi og perifer stamcellehøst i forbindelse med HDT/STS
- Konsoliderende behandling
- Vedligeholdelsesbehandling efter HDT/STS

4.1 Hvilken induktionsbehandling bør anvendes til patienter med knoglemarvskræft, der er kandidater til HDT/STS i 1. linje?

Population

Nydiagnosticerede patienter med behandlingskrævende knoglemarvskræft, som er kandidater til behandling med HDT/STS.

Intervention

Bortezomib + cyklofosfamid + dexamethason
Bortezomib + lenalidomid + dexamethason
bortezomib + thalidomid + dexamethason

Komparator

Komparator er for hver intervention de øvrige interventioner.

Effektmål

Se tabel 3.

4.2 Hvilken 1. linjebehandling bør anvendes til patienter med knoglemarvskræft, der *ikke* er kandidater til HDT/STS?

Population

Nydiagnosticerede patienter med behandlingskrævende knoglemarvskræft, som *ikke* er kandidater til behandling med HDT/STS.

Intervention

Bortezomib + lenalidomid + dexamethason
Lenalidomid + dexamethason
Bortezomib + melphalan + prednison
Bortezomib + dexamethason
Melphalan + prednison



Daratumumab + bortezomib + melphalan + prednison (såfremt den anbefales som standardbehandling af Medicinrådet)

Komparator

Komparator er for hver intervention de øvrige interventioner.

Effekt mål

Se tabel 3.

4.3 Hvilken 2. linjebehandling bør anvendes til patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst én behandling?

Population

Patienter med behandlingskrævende knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst én behandling.

Intervention

Gentagelse af HDT/STS
Daratumumab + lenalidomid + dexamethason
Elotuzumab + lenalidomid + dexamethason
Carfilzomib + lenalidomid + dexamethason
Ixazomib + lenalidomid + dexamethason
Daratumumab + bortezomib + dexamethason
Pomalidomid + bortezomib + dexamethason
Carfilzomib + dexamethason
Bortezomib + dexamethason
Lenalidomid + dexamethason

Komparator

Komparator er for hver intervention de øvrige interventioner.

Effekt mål

Se tabel 3.

4.4 Hvilken behandling bør anvendes i 3. og efterfølgende linjer til patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst to behandlinger?

Population

Patienter med behandlingskrævende knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst to behandlinger.

Intervention

Alle nedenstående behandlinger er relevante alternativer til patienter, der tidligere har modtaget mindst to behandlinger.

Anvendes efter mindst én tidligere behandling:

Daratumumab + lenalidomid + dexamethason
Elotuzumab + lenalidomid + dexamethason



Carfilzomib + lenalidomid + dexamethason
Ixazomib + lenalidomid + dexamethason
Daratumumab + bortezomib + dexamethason
Pomalidomid + bortezomib + dexamethason
Carfilzomib + dexamethason
Lenalidomid + dexamethason
Bortezomib + dexamethason

Anvendes efter mindst to tidligere behandlinger:

Pomalidomid + dexamethason
Daratumumab
Pomalidomid + cyklofosfamid + dexamethason
Isatuximab + Pomalidomid + dexamethason (såfremt denne godkendes som standardbehandling af Medicinrådet)
Elotuzumab + pomalidomid + dexamethason
Bortezomib + doxorubicin
Thalidomid + dexamethason
Bortezomib + dexamethason + doxorubicin

Komparator

Komparator er for hver intervention de øvrige interventioner.

Effekt mål

Se tabel 3.

4.5 Valg af effekt mål

De inkluderede effekt mål fremgår af Tabel 3 og er beskrevet nedenfor.

Tabel 3: Liste over effekt mål. For hvert effekt mål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effekt mål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel.

Effekt mål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Medianoverlevelse i antal måneder	Forskel på 3 måneder hvis begge behandlinger er enten tidsbegrænsede eller kontinuerlige. Forskel på 6 måneder hvis den ene er tidsbegrænset og den anden kontinuerlig.	Klinisk faglig vurdering
		Median progressionsfri (PFS) i antal måneder	Forskel på 3 måneder hvis begge behandlinger er enten tidsbegrænsede eller kontinuerlige. Forskel på 6 måneder hvis den ene er tidsbegrænset og den anden kontinuerlig.	Klinisk faglig vurdering



Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Kritisk	Andel patienter som ophører med behandling i studierne på grund af uønskede hændelser (adverse events)	Forskel på 10 procentpoint	Klinisk faglig vurdering
Helbredsrelateret livskvalitet	Vigtigt	Antal points ændring over tid målt med EORTC QLQ-C30	Forskel på 10 point	Klinisk faglig vurdering på baggrund af ét studie [13]
Bivirkninger	Vigtigt	Andel af patienter med bivirkninger af grad 3-4 Kvalitativ gennemgang af rapporterede bivirkninger	Forskel på 5 procentpoint Ikke relevant	Klinisk faglig vurdering

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid

Kritiske effektmål

Samlet overlevelse

Samlet overlevelse (overall survival, OS) er et præcist effektmål, defineret som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død, uanset årsag. Da behandlingsmålet ved knoglemarvskræft er at sikre længst mulig overlevelse under hensyntagen til patientens livskvalitet, er overlevelse et kritisk effektmål til vurderingen af effekten af nye lægemidler. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som medianoverlevelse. Den mediane overlevelse for de patienter, der behandles med HDT/STS, er ca. 7 år. Den mediane overlevelse for de patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS, er ca. 3 år. Den mediane overlevelse for patienter der tidligere har modtaget mindst to behandlinger, er med de nuværende behandlingsmuligheder ca. 9 måneder, baseret på studiedata [14]. Ved fastsættelsen af den mindste klinisk relevante forskel skelner fagudvalget mellem, om komparator er tidsbegrænset eller til progression. Hvis interventionen løber til progression, bør der være en større effektforskel, hvis der sammenlignes med en tidsbegrænset behandling. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel i medianoverlevelse mellem intervention og komparator er 3 måneder, hvis begge behandlinger er enten tidsbegrænsede eller kontinuerlige. Hvis den ene behandling er tidsbegrænset, og den anden er kontinuerlig, vurderes den mindste klinisk relevante forskel at være 6 måneder.

Progressionsfri overlevelse

Hvis data for medianoverlevelse ikke er modne, ønsker fagudvalget at medtage progressionsfri overlevelse (PFS) som et surrogatmål for samlet overlevelse. PFS defineres som tiden fra behandlingsstart til sygdomsprogression eller død, hvor progression bestemmes efter det standardiserede responskriterie [5]. PFS er i metaanalyser vist at korrelere med overlevelse indenfor behandling af knoglemarvskræft både blandt nydiagnosticerede og hos patienter med relaps, eller som er behandlingsrefraktære [15,16] og anvendes typisk som primært endepunkt i kliniske studier, fordi der ikke ved publikationstidspunktet forventes at foreligge modne data for OS. Fagudvalget vurderer,



at den mindste klinisk relevante forskel i PFS mellem intervention og komparator er 3 måneder, hvis begge behandlinger er enten tidsbegrænsede eller kontinuerlige. Hvis den ene behandling er tidsbegrænset, og den anden er kontinuerlig, vurderes den mindste klinisk relevante forskel at være 6 måneder.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Fagudvalget ønsker at vurdere et effektmål, der belyser tyngden af bivirkninger. Andelen af patienter, der ophører behandlingen på grund af uønskede hændelser, er et effektmål, der udtrykker, hvor godt behandlingen tolereres af patienterne. Fagudvalget vurderer, at det er et kritisk effektmål for vurdering af behandlingerne, da det kan begrænse mulighederne for effektive behandlinger. Andelen af patienter, der ophører behandlingen på grund af uønskede hændelser, varierer afhængigt af, hvilke lægemidler der indgår i behandlingen, men kan være op til en tredjedel (Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. knoglemarvskræft version 1.2). Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point mellem intervention og komparator er klinisk relevant.

Vigtige effektmål

Helbredsrelateret livskvalitet

Livskvalitet er et vigtigt effektmål i vurderingen af behandlinger til knoglemarvskræft, fordi sygdommens symptomer og bivirkninger til behandlingerne kan påvirke patientens livskvalitet. Der findes ingen kurative behandlingsformer, og en række lægemidler gives kontinuerligt indtil relaps. Patienter med knoglemarvskræft er således i behandling en stor del af tiden.

Det hyppigst anvendte redskab til vurdering af livskvalitet indenfor kliniske studier af knoglemarvskræft er det cancerspecifikke EORTC QLQ-C30-skema. Redskabet indeholder fem funktionelle skalaer, tre symptomskalaer, seks enkeltsymptomer samt en overordnet status for helbred og livskvalitet [17,18]. 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, og undersøgelsen har vist, at de patienter, som oplevede en forbedring i livskvalitet, i gennemsnit havde en ændring på + 7,6 point, mens en forværring af livskvalitet var forbundet med en gennemsnitlig ændring på - 12,1 point [13]. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at en forskel på mindst 10 point er klinisk relevant.

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

Andel af patienter der oplever bivirkninger af grad 3-4

Fagudvalget ønsker at vurdere andelen af patienter, der oplever bivirkninger af grad 3-4. Sværhedsgraderne er defineret ud fra internationalt gældende kriterier for uønskede hændelser [19] (grad 3: alvorlige, men ikke livstruende, kræver indlæggelse og begrænser patientens evne til at tage vare på sig selv. Grad 4: livstruende, akut behov for intervention).

Effektmålet belyser således mængden af bivirkninger, der er alvorlige for patienterne, og som kræver yderligere behandling. Fagudvalget vurderer, at det er et vigtigt effektmål for vurdering af behandlingerne. Mange af behandlingerne til knoglemarvskræft er bivirkningstunge, og afhængigt af behandlingslinjer kan over halvdelen af patienterne opleve bivirkninger af grad 3-4 (Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedr.



knoglemarvskræft version 1.2). Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point mellem intervention og komparator er klinisk relevant.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Fagudvalget vil som supplement til effektmålet behandlingsophør grundet bivirkninger udarbejde opgørelse af de hyppigste bivirkninger af enhver grad (forekommer hos > 10 % af patienterne), der er rapporteret i de kliniske studier. Fagudvalget vil ud fra denne opgørelse vurdere håndterbarhed og tyngde af bivirkningsprofilen.

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

5. Andre overvejelser

Der vil under udarbejdelsen af anbefalingerne blive taget højde for patienternes værdier og præferencer for behandling. Relevante forskelle i behandlingskrævende bivirkninger, administrationsformer, monitoreringskrav og omkostninger forbundet hermed vil blive beskrevet ved at inddrage viden fra fagudvalget og fra den søgte litteratur på området.

Fagudvalget vil beskrive forhold vedrørende valg af behandling samt behandlingsvarighed ved primærbehandling af patienter, der ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, i besvarelsen af det kliniske spørgsmål.

Fagudvalget bemærker, at definitionen af refraktæritet er formuleret inden brug af vedligeholdelsesbehandling i reducerede doser og inden ny viden om den komplekse klonale dynamik ved knoglemarvskræft. Fagudvalget har klinisk erfaring for, at sygdomsprogression under behandling med lenalidomid vedligehold ikke nødvendigvis medfører refraktæritet for lenalidomid i fuld dosis givet i kombination med andre lægemidler. Fagudvalget ønsker derfor at belyse evidensen for gentaget brug af lenalidomid, hvor patienten tidligere har haft progression.

6. Øvrige forhold

Fagudvalget beskriver kriterier for påbegyndelse, skift og seponering samt monitorering af effekt for de udvalgte lægemidler. Kriterierne udarbejdes så vidt muligt ud fra den fundne litteratur. Foreligger der ikke data for disse problemstillinger, vil vurderingerne i højere grad være baseret på fagudvalgets kliniske erfaring.



7. Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Litteratursøgning gennemføres i henhold til Medicinrådets Metodehåndbog for terapiområder version 1.1.

Litteratursøgningen tager udgangspunkt i Medicinrådets regionale behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft, version 1.0, udgivet den 15. maj 2019. Søgningen herfra er foretaget den 25. oktober 2018. Den nye litteratursøgning vil være en opdatering af denne søgning.

7.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Der vil ikke blive foretaget yderligere søgning efter kliniske retningslinjer.

7.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Litteratursøgningen efter oversigts- og primærartikler gennemføres i nedenstående databaser.

Databaser hvori litteratursøgning gennemføres				
	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	X	X	X	
Primærartikler		X	X	X

For alle databaser gælder, at der søges i den senest tilgængelige udgave. For MEDLINE indebærer dette, at også en særlig database med endnu ikke indekserede artikler bliver inkluderet.

Stoffernes generiske navne inkluderes i søgningen sammen med deres handelsnavne. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH), inkluderes disse i søgningen, ligesom der tages højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

7.3 Udvalgelse af litteratur

To personer screener uafhængigt af hinanden på titel- og abstractniveau de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved søgningen. Alle studier, som vurderes at være relevante af mindst én person inkluderes i fuldttekstscreeningen. To personer gennemlæser dernæst uafhængigt af hinanden disse udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurderer, hvorvidt de skal inkluderes. Uoverensstemmelser drøftes med en tredje part.

Der anvendes følgende inklusionskriterier:



- Studiedesign: randomiseret undersøgelse
- Intervention: som specificeret i de kliniske spørgsmål
- Population: patienter med diagnosticeret knoglemarvskræft

8. Kvalitetsvurdering

To personer vurderer uafhængigt af hinanden anvendeligheden af systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR. Den samlede evidens kvalitet vurderes vha. GRADE. Hvis der foretages netværksmetaanalyser, vurderes evidensens kvalitet ved brug af CINeMA.

9. Databehandling og analyse

Dataekstraktion foretages uafhængigt af to personer. Der vil blive udført en komparativ analyse for hvert effektmål på baggrund af relevant data ekstraheret fra de inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol (PP)) samt anvendt statistisk metode. Resultater for ITT-populationen vil, hvis muligt, angives, hvis komparative analyser i udgangspunktet ikke er baseret på denne population. Hvis de ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO beskrivelser, specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelige for alle deltagere i et studie, vil der ikke gøres forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende vil basere sig på tilgængelige data på individniveau. Manglende aggregerede data (antal hændelser, standardafvig eller standardfejl) på studieniveau vil, hvis muligt, blive beregnet:

- antal hændelser baseret på procentandele
- standardafvigelse baseret på 'Standard error of the mean', p-værdi eller konfidensintervaller
- standardfejl baseret på konfidensintervaller eller p-værdi

For dikotome effektmål (dvs. effektmål som kun har to mulige udfald, f.eks. enten "ja" eller "nej") vil alle statistiske analyser foregå på den relative skala (relativ risiko eller hazard ratio). Eventuelle omregninger til absolutte forskelle vil blive baseret på den estimerede relative forskel anvendt på et antaget niveau på hændelsesraten for et af de relevante behandlingsalternativer, som defineret af fagudvalget. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med det valgte relevante behandlingsalternativ.

For kontinuerlige effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle statistiske synteser basere sig 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 for den foretrukne skala i de inkluderede studier.



Hvis der er mere end et sammenlignende studie, vil der blive foretaget en statistisk syntese for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. For alle kliniske spørgsmål vil der blive foretaget netværksmetaanalyser, hvis der findes evidens til et sammenhængende netværk, hvor mindst en sammenligning belyses med både direkte og indirekte evidens, eller hvor netværket består af mindst 4 alternativer. Hvis det vurderes, at netværksmetaanalyser ikke vil være metodisk forsvarlige at gennemføre, vil den tilgængelig evidens blive opsummeret ved hjælp af parvise metaanalyser og indirekte justerede analyser (Buchers metode), i det omfang det vurderes forsvarligt fra et metodisk ståsted.

Netværksmetaanalyser vil blive baseret på metoder med udgangspunkt i grafteori som beskrevet af Rücker [20]. Alle netværksmetaanalyser gennemføres i R version 3.5.1 [21] ved brug af pakken netmeta [22]. Der vil for hver enkelt analyse blive foretaget en vurdering af, om de inkluderede studier er tilstrækkelig ens til at forsvare brug af en fixed effects-model; hvis dette ikke er tilfældet, vil analyserne blive baseret på random effects-modeller. For hvert effektmål rangeres de relevante alternativer i henhold til sandsynligheden for at give bedre resultater end de øvrige alternativer. Disse rangeringer er baseret på de såkaldte P-scores [23]. De fremkomne rangeringer vil blive tolket med varsomhed under hensyntagen til estimater på effekt og vurderingen af evidensens kvalitet.

Data fra eventuelle observationelle studier vil ikke blive kombineret med data fra randomiserede og ikke-randomiserede studier i metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser).

Hvis det ikke er metodisk forsvarligt at udarbejde en statistisk syntese (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemetode begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden vil fremgå tydeligt i rapporteringen.



10. Referencer

1. Dansk Myelomatose Studiegroupe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2017. 2017;[Danish].
2. Kræftens Bekæmpelse. Statistik om myelomatose [internet]. 2019 [citeret 20. februar 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/myelomatose-knoglemarvskraeft/statistik-myelomatose/>
3. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose). København; 2019.
4. Dansk Myelomatose Studiegroupe. Dansk Myelomatose Database [internet]. [citeret 10. oktober 2017]. Tilgængelig fra: <http://www.myeloma.dk>
5. 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.
6. Dansk Myelomatose Database. Dansk Myelomatose Database Årsrapport 2015. 2015;(december):1–73.
7. Kumar SK, Rajkumar SV. The multiple myelomas - Current concepts in cytogenetic classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(7):409–21.
8. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: A consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood.* 2016;127(24):2955–62.
9. Komarova NL, Boland CR. Cancer: calculated treatment. *Nature.* 2013;499(7458):291–2.
10. Rajkumar SV, Richardson P, San Miguel JF. Guidelines for determination of the number of prior lines of therapy in multiple myeloma. *Blood.* 2015;126(7):921–2.
11. Raab MS, Cavo M, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *Br J Haematol.* 2016;175(1):66–76.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Félix J, Aragão F, Almeida JM, Calado FJ, Ferreira D, Parreira ABS, et al. Time-



- dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC Cancer*. 2013;13:122.
17. 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.
 18. EORTC Data Center. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Bruxelles: EORTC Data center; 2001.
 19. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health NCI. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. [internet]. 2017. Tilgængelig fra: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
 20. Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods*. 2012;3(4):312–24.
 21. R Core Team. A language and environment for statistical computing. [internet]. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.r-project.org/>
 22. Rücker G, Krahn U, König J, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: Network Meta-Analysis using Frequentist Methods. R package version 1.1-0. [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <https://cran.r-project.org/package=netmeta>
 23. Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol*. 2015;15:58.



11. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende knoglemarvskræft

Formand	Indstillet af
Ulf Christian Frølund Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Sjælland
Medlemmer	Udpeget af
Asta Svirskaitė Overlæge	Region Nordjylland
Anja Klostergaard Konstitueret overlæge	Region Midtjylland
Per Trøllund Specialeansvarlig overlæge	Region Syddanmark
Carsten Helleberg Overlæge	Region Hovedstaden
Lisbeth Egeskov Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Lise Heimark Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Anne Kærsgaard Mylin Overlæge, ph.d.	Dansk Myelomatose Studiegroupe
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



12. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	9. november 2017	Protokol for udarbejdelse af fælles regional behandlingsvejledning vedrørende knoglemarvskræft (myelomatose); godkendt af Medicinrådet.
2.0	17. juni 2020	Medicinrådets protokol for en fælles regional behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft; godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk