

Medicinrådets protokol  
for vurdering af klinisk  
merværdi for elotuzumab  
i kombination med  
pomalidomid og  
dexamethason til  
behandling af patienter  
med knoglemarvskræft  
der har modtaget mindst  
to tidligere behandlinger

### 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 lægemiddels kliniske værdi. 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 Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi – version 1. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	6. november 2019
Ikrafttrædelsesdato	7. november 2019
Dokumentnummer	62982
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](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 7. november 2019

## Indhold

1	Lægemiddelinformationer .....	3
2	Forkortelser .....	4
3	Formål .....	5
4	Baggrund .....	5
4.1	Nuværende behandling .....	5
4.2	Elotuzumab i kombination med pomalidomid og dexamethason .....	6
5	Kliniske spørgsmål .....	6
5.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	7
5.2	Valg af effektmål .....	8
5.2.1	Kritiske effektmål .....	8
5.2.2	Vigtige effektmål .....	9
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	Versionslog .....	16
12	Bilag 1: Søgeprotokol .....	17

## 1 Lægemedelinformationer

<b>Lægemedlets oplysninger</b>	
Handelsnavn	Empliciti
Generisk navn	Elotuzumab
Firma	Bristol-Myers Squibb
ATC-kode	L01XC23
Virkningsmekanisme	Elotuzumab er et monoklonalt antistof, der binder til proteinet SLAMF7, som findes på knoglemarvskræftsceller og immunceller (NK-celler). Denne binding medfører aktivering af NK-celler og efterfølgende celledød af knoglemarvskræftceller.
Administration/dosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elotuzumab gives i kombination med pomalidomid og dexamethason indtil progression eller intolerable bivirkninger.</li> <li>• Elotuzumab gives som 10 mg/kg i.v. ugentligt på dag 1, 8, 15 og 22 i serie 1 og 2.</li> <li>• Fra serie 3 og fremefter gives 20 mg/kg i.v. på dag 1.</li> </ul>
Forventet EMA-indikation	Elotuzumab gives i kombination med pomalidomid og dexamethason til patienter med relaps eller behandlingsrefraktær knoglemarvskræft, som har modtaget mindst to tidligere behandlinger inklusive lenalidomid og en proteasomhæmmer, og som har haft progression på den seneste behandlingslinje.

## 2 Forkortelser

Bor:	Bortezomib
Car:	Carfilzomib
CI:	Konfidensinterval
Dex:	Dexamethason
Elo:	Elotuzumab
EMA:	<i>European Medicines Agency</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>
OR:	<i>Odds ratio</i>
Pom:	Pomalidomid
RR:	Relativ risiko

### 3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af elotuzumab i kombination med pomalidomid og dexamethason (EloPomDex) som mulig standardbehandling af patienter med knoglemarvskræft, der har modtaget mindst to tidligere behandlinger. 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 EloPomDex modtaget den 3. oktober 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af den kliniske merværdi af EloPomDex sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem EloPomDex og komparatorerne 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.

### 4 Baggrund

Knoglemarvskræft er en uhelbredelig, livstruende og livsforkortende, men behandlingsfølsom hæmatologisk kræftsygdom. Sygdommen skyldes, at én 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, 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 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 immunglobulin eller dele heraf. Hos nogle patienter vil M-komponenten give anledning til nyreskader eller egentligt nyresvigt [1].

Knoglemarvskræft er den næsthyppigste 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 [2].

For egnede patienter vil primærbehandling være højdosiskemoterapi med stamcellestøtte (HDT/STS). Patienter, som modtager denne behandling, har en væsentlig bedre prognose end de, der ikke er egnede. Halvdelen af de patienter, der behandles med HDT/STS, er fortsat i live efter ca. 7 år (den mediane overlevelse), mens patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS, har en medianoverlevelse på ca. 3 år [3]. Denne gruppe omfatter især de ældste patienter (over 70 år). Prognosen er, udover patientens alder, afhængig af komorbiditeter ved diagnosetidspunktet. Uafhængigt af hvilken primærbehandling patienten modtager, vil en lille andel af patienterne være refraktære over for primærbehandling, og alle patienterne vil på et tidspunkt få et behandlingskrævende relaps. Årligt vil ca. 360 myelomatosepatienter modtage primær behandling, 320 modtage første relapsbehandling [2]. Fagudvalget vurderer, at ca. 200 vil modtage anden relapsbehandling. Patientgruppen er heterogen, og prognosen afhænger af tidligere behandling. Den mediane overlevelse for patienter, der er refraktære overfor immunmodulerende stoffer og proteasomhæmmere, er angivet at være ca. 9 måneder [4].

#### 4.1 Nuværende behandling

Behandlingen ved relaps af knoglemarvskræft er medicinsk. Behandlingen er oftest en kombination af flere lægemidler, som angriber kræftcellerne på forskellige måder, hvorved effekten generelt er større end ved

behandling med et enkelt lægemiddel [5]. Behandlingen er ikke kurativ, så ud over forlænget overlevelse er målet med behandlingen at give patienterne længst mulige sygdomsfrie perioder med bedst mulig livskvalitet.

I henhold til behandlingsvejledningen for myelomatose vil behandlingsvalget til første relaps typisk være DaraLenDex eller DaraBorDex. Alternativt trestofskombinationerne, EloLenDex, CarLenDex eller IxaLenDex. Ved andet behandlingskrævende relaps, dvs. når patienten har modtaget mindst to tidligere behandlinger, vil behandlingsvalget typisk være CarDex eller PomDex.

Behandlingsvalget foretages i samråd mellem læge og patient under hensyntagen til effekt af tidligere behandling, bivirkninger til tidligere behandlinger, performance status, komorbiditet og patientpræferencer, herunder antallet af behandlingsfremmøder. Der tages også hensyn til eventuel manglende respons overfor lægemidler, der er indgået i tidligere behandlinger. I henhold til Medicinrådets behandlingsvejledning bør et lægemiddel ikke bruges ved fremtidige behandlinger, hvis en patient er behandlingsrefraktær overfor lægemidlet givet i fuld dosering.

## 4.2 Elotuzumab i kombination med pomalidomid og dexamethason

Elotuzumab er et kendt lægemiddel i behandlingen af knoglemarvskræft, hvor det i kombination med lenalidomid og dexamethason er indiceret til patienter, der har modtaget mindst én tidligere behandling. I Medicinrådets behandlingsvejledning anbefales denne behandlingskombination (EloLenDex) til behandling af patienter ved første relaps, hvor anvendelse af daratumumab er kontraindiceret.

Elotuzumab er et monoklonalt antistof, der binder sig til proteinet signaling lymphocytic activation molecule family member 7 (SLAMF7). SLAMF7 er udtrykt på knoglemarvskræftceller og NK-celler. Aktivering af NK-celler sker ved binding af SLAMF7 og medfører apoptose (programmeret celledød) af omkringliggende knoglemarvskræftceller [6].

I den ansøgte behandlingskombination er elotuzumab kombineret med pomalidomid og dexamethason (EloPomDex) og er indiceret til patienter med relaps eller behandlingsrefraktær knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst to tidligere behandlinger inklusive lenalidomid og en proteasomhæmmer. EloPomDex bliver vurderet i en accelereret proces hos EMA. Til denne indikation skal EloPomDex doseres som følger:

I serier af 28 dage til progression

- Elotuzumab 10 mg/kg i.v. på dag 1, 8, 15 og 22 i serie 1-2. Efterfølgende serier: 20 mg/kg på dag 1.
- Pomalidomid 4 mg p.o. på dag 1-21.
- Dexamethason:
  - ≤ 75 år: 28 mg p.o. på dag 1, 8, 15 og 22 i serie 1-2. Efterfølgende serier: 28 mg på dag 1 og 40 mg på dag 8, 15, og 22.
  - > 75 år: 8 mg p.o. på dag 1, 8, 15 og 22 i serie 1-2. Efterfølgende serier: 8 mg på dag 1 og 20 mg på dag 8, 15, og 22.
  - Herudover: 8 mg i.v. på dag 1, 8, 15 og 22 i serie 1-2. Efterfølgende serier: 8 mg i.v. på dag 1.

## 5 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

## 5.1 Klinisk spørgsmål 1

*Hvad er værdien af elotuzumab i kombination med pomalidomid og dexamethason sammenlignet med eksisterende standardbehandling til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst to behandlinger inklusive lenalidomid og en proteasomhæmmer, og som har haft progression på den seneste behandlingslinje?*

### *Population*

Voksne patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget mindst to tidligere behandlinger inklusive lenalidomid og en proteasomhæmmer, og som har haft progression på den seneste behandlingslinje.

### *Intervention*

Elotuzumab i kombination med pomalidomid og dexamethason.

### *Komparator*

Fagudvalget ønsker, at interventionen sammenlignes med nedenstående komparatorer, som alle vil være alternative behandlingsmuligheder, baseret på en individuel vurdering af patientens komorbiditeter og tidligere bivirkninger. Disse komparatorer er valgt, da de udgør standardbehandling til denne patientgruppe:

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

- Carfilzomib 20 mg/m<sup>2</sup> i.v. på dag 1 og 2 i serie 1. 56 mg/m<sup>2</sup> på dag 8, 9, 15, og 16 i serie 1. 56 mg/m<sup>2</sup> 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.

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

- Pomalidomid 4 mg p.o. på dag 1-21.
- Dexamethason 40 mg p.o. på dag 1, 8, 15 og 22.

PomBorDex (under forudsætning af at denne behandling anbefales af Medicinrådet som standardbehandling til patienter, der har modtaget mindst én tidligere behandling).

- 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/m<sup>2</sup> i.v. eller s.c. på dag 1, 4, 8 og 11. Fra serie 9 og frem gives bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> 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.

CarDex og PomDex vil være standardbehandling til denne patientgruppe, da patienterne på dette stadie typisk vil være refraktære overfor lenalidomid og daratumumab og vil være behandlet med eller refraktære overfor bortezomib, når behandlingsforløbet følger Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose).

PomBorDex er under igangværende vurdering i Medicinrådet til samme patientpopulation. Såfremt behandlingen bliver anbefalet som mulig standardbehandling, vil den også være en relevant komparator.

CarDex og PomBorDex er EMA-godkendt til patienter, der tidligere har modtaget mindst én tidligere behandling. PomDex er godkendt til patienter, der tidligere har modtaget mindst to tidligere behandlinger.

### *Effektmål*

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



## 5.2 Valg af effektmål

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

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jf. 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.

**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 de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Samlet overlevelse	Kritisk	Dødelighed	Median overlevelse	3 mdr.
	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger*	Median PFS	3 mdr.
Behandlingsophør/ bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel der ophører behandling pga. uønskede hændelser	Forskel på 10 %-point mellem grupperne
	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Kvalitativ gennemgang	-
Livskvalitet	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Antal points ændring over tid målt med EORTC QLQC30	Forskel på 10 point mellem grupperne

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

### 5.2.1 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 til den pågældende population, baseret på studiedata, er med de nuværende behandlingsmuligheder ca. 9 måneder. [4]. Fagudvalget har vurderet, at den mindste klinisk relevante forskel i medianoverlevelse mellem intervention og komparator er 3 måneder.

Hvis data for overlevelse ikke er modne, ønsker fagudvalget at medtage PFS som et surrogatmål for samlet overlevelse. PFS defineres som tiden fra randomisering til progression eller død, hvor progression bestemmes efter det standardiserede responskriterie [7]. PFS er i metaanalyser vist at korrelere med overlevelse indenfor behandling af myelomatose både blandt nydiagnosticerede og hos patienter med relaps eller som er behandlingsrefraktære [8,9] og anvendes typisk som primært endepunkt i kliniske studier, fordi der ikke ved publikationstidspunktet forventes at foreligge modne data for OS. For patienter, der har

modtaget mindst to tidligere behandlinger, inklusive lenalidomid og en proteasomhæmmer, er den mediane PFS 4-9 måneder, baseret på studiedata [10,11]. Fagudvalget vurderer, at mindste klinisk relevante forskel i PFS er 3 måneder. Fagudvalget ønsker at vurdere data for den længst mulige opfølgningstid i studierne.

### **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 behandling, er bivirkningstunge, og 10-15 % ophører behandlingen pga. uønskede hændelser, baseret på studiedata [12–14]. 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.

Ved indirekte sammenligninger af EloPomDex med komparatorerne bør ansøger lave en vurdering af, om sammenligningen af hændelsesfrekvenser kan foretages på forsvarlig vis på baggrund af studiedesign, opfølgningstid, dataindsamling og hvordan de alvorlige uønskede hændelser er opgjort og rapporteret. Overvejelser omkring dette skal fremgå i den endelige ansøgning.

## 5.2.2 Vigtige effektmål

### **Kvalitativ gennemgang af bivirkninger**

Fagudvalget ønsker som supplement til effektmålet behandlingsophør grundet bivirkninger en opgørelse 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 elotuzumab i kombination med pomalidomid og dexamethason er undersøgt som behandling til patienter med knoglemarvskræft. Fagudvalget vil ud fra denne opgørelse vurdere håndterbarhed og tyngde af bivirkningsprofilen.

Ansøger bør lave en vurdering af, om sammenligningen af hændelsesfrekvenser kan foretages på forsvarlig vis på baggrund af studiedesign, opfølgningstid, dataindsamling og hvordan bivirkningerne er opgjort og rapporteret. Overvejelser omkring dette skal fremgå i den endelige ansøgning.

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

### **Helbredsrelateret livskvalitet**

Livskvalitet er et vigtigt effektmål i vurderingen af behandling af knoglemarvskræft, fordi sygdommen manifesterer sig ved en række symptomer og behandlingsmulighederne har en række bivirkninger, som påvirker patientens livskvalitet. Desuden findes endnu ingen kurative behandlingsformer, og der gives derfor en række lægemidler kontinuerligt indtil relaps. 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 [15,16]. 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 [17]. 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. Såfremt der leveres data for et andet værktøj end EORTC-QLQ-C30, bedes ansøger indsende argumentation og dokumentation for den mindste klinisk relevante forskel.

## 6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra peer reviewede 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 reviewede publicerede fuldtekstartikler, hvor pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason er sammenlignet direkte med de valgte komparatorer.

Der findes en direkte sammenligning mellem EloPomDex og PomDex:

- Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma, Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S et al., N. Engl. J. Med., 2018 [6].

Sekretariatet har ikke fundet artikler, som kan anvendes til direkte sammenligning af EloPomDex og de øvrige komparatorer.

Virksomheden skal derfor søge efter studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning af EloPomDex med CarDex og PomBorDex. Det betyder, at der både skal søges efter primærstudier af effekten af EloPomDex 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).

### *Databaser for søgningen*

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

### *Søgestreng*

Søgestreng fremgår af bilag 1.

Hvis der i litteratursøgningen er afvigelser fra den angivne søgestreng, skal der redegøres herfor.

### *Kriterier for udvælgelse 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 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.

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

## 7 Databehandling og analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. 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.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

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 (ORR, SAE, 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.

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 standardafvigelse i de inkluderede studier.

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

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

Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke PICO-spørgsmål

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.

Ved metaanalyser og indirekte sammenligninger ønskes en vurdering af, om studierne er homogene nok til at sammenlignes.

## 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.

Udover dexamethason gives præmedicinering med en H1- og en H2-blokker samt paracetamol for forebyggelse af infusionsrelaterede reaktioner. Fagudvalget ønsker belyst, om der findes data for infusionsrelaterede reaktioner hos patienter, der udelukkende har fået p.o. og ikke i.v. dexamethason som præmedicinering, og om ansøger anbefaler en alternativ H2-blokker, hvis ikke ranitidin er tilgængelig.

Fagudvalget ønsker informationer om, hvorvidt der findes data, der belyser effekten af elotuzumab efter behandling med daratumumab.

## 9 Referencer

1. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2017. 2017;[Danish]. Tilgængelig fra: [www.myeloma.dk](http://www.myeloma.dk)
2. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose) [internet]. København; 2019. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/12291/baggrund-for-medicinraadets-behandlingsvejledning-vedr-knoglemarvskraeft-myelomatose-vers-11.pdf>
3. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Dansk Myelomatose Database [internet]. [citeret 10. oktober 2017]. Tilgængelig fra: <http://www.myeloma.dk>
4. 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* [internet]. 2012;26(1):149–57. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21799510>
5. Komarova NL, Boland CR. Cancer: calculated treatment. *Nature*. 2013;499(7458):291–2.
6. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [internet]. 2018;379(19):1811–22. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30403938>
7. 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.
8. 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>
9. 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>
10. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, Hofmeister CC, Baz R, Jagannath S, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood*. 2014;123(12):1826–32.
11. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2013;14(11):1055–66. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70380-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70380-2)
12. 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)
13. 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>
14. 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;103(12):2088–96. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30237262>

15. 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.
16. 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>
17. 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)

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Ulf Christian Frølund Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Sjælland
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Asta Svirskaite 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
Lise Heimark Patient/patientrepræsentant	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 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
Sekretariatets arbejdsgruppe: Karen Kleberg Hansen (projekt- og metodeansvarlig) Louise Klokker Madsen (projektdeltager) Anette Prior Gjesing (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistisk chefkonsulent) Jesper Skov Neergaard (informationsspecialist) Annemette Anker Nielsen (teamleder)



## 11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	6. november 2019	Godkendt af Medicinrådet.

## 12 Bilag 1: Søgeprotokol

MEDLINE (via PubMed)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced>

#1	Multiple Myeloma[mh]	Søgetermer for populationen
#2	myeloma[tiab] OR myelomatosis[tiab] OR kahler disease[tiab]	
#3	#1 OR #2	
#4	elotuzumab[nm]	Søgetermer for interventionen/komparatorer
#5	elotuzumab[tiab] OR Empliciti*[tiab]	
#6	pomalidomide[nm]	
#7	pomalidomid*[tiab] OR Imnovid*[tiab] OR Pomalyst*[tiab] OR Actimid*[tiab]	
#8	Dexamethasone[mh]	
#9	dexamethason*[tiab]	
#10	(#4 OR #5) AND (#6 OR #7) AND (#8 OR #9)	
#11	carfilzomib[nm]	
#12	carfilzomib[tiab] OR Kyprolis*[tiab]	
#13	(#8 OR #9) AND (#11 OR #12)	
#14	Bortezomib[mh]	Søgestreng for indirekte sammenligning
#15	bortezomib[tiab] OR Velcade*[tiab]	
#16	(#6 OR #7) AND (#8 OR #9) AND (#14 OR #15)	
#17	#3 AND (#10 OR #13 OR #16)	
#18	("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh])	Afgrensning, RCT (Cochrane filter)
#19	#17 AND #18	
#20	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt]	Eksklusion af ikke relevante publikationstyper #21 = endelig søgning
#21	#19 NOT #20	

CENTRAL (via Cochrane Library)

<https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

#1	[mh "Multiple Myeloma"]	Søgetermer for populationen
#2	(myeloma OR myelomatosis OR "kahler* disease"):ti,ab,kw	
#3	#1 OR #2	
#4	(elotuzumab OR Empliciti*):ti,ab,kw	Søgetermer for interventionen/ komparatorer
#5	(pomalidomid* OR Imnovid* OR Pomalyst* OR Actimid*):ti,ab,kw	
#6	[mh Dexamethasone]	
#7	dexamethason*:ti,ab,kw	
#8	#4 AND #5 AND (#6 OR #7)	
#9	(carfilzomib OR Kyprolis*):ti,ab,kw	
#10	(#6 OR #7) AND #9	
#11	[mh Bortezomib]	
#12	(bortezomib OR Velcade*):ti,ab,kw	
#13	#5 AND (#6 OR #7) AND (#11 OR #12)	
#14	#3 AND (#8 OR #10 OR #13)	Søgestreng for indirekte sammenligning
#15	("conference abstract" OR review):pt	Eksklusion af ikke relevante publikationstyper #19 = endelig søgning
#16	NCT*:au	
#17	("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so	
#18	#15 OR #16 OR #17	
#19	#14 NOT #18	