

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison til nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft (myelomatose)

Handelsnavn	Darzalex®
Generisk navn	Daratumumab
Firma	Janssen-Cilag
ATC-kode	L01XC24
Virkningsmekanisme	Daratumumab er et humant monoklonalt IgG1 κ -antistof (mAb), som binder til CD38-proteinet, der er udtrykt på højt niveau på overfladen af myelomatosetumorceller og på forskellige niveauer på andre celletyper og væv. CD38-proteinet har flere funktioner som f.eks. receptormedieret adhæsion, signalering og enzymatisk aktivitet.
Administration/dosis	Daratumumab administreres intravenøst (16 mg pr. kg) ugentligt i cyklus 1, hver tredje uge i cyklus 2-9 og efterfølgende hver fjerde uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.
Forventet EMA-indikationsudvidelse	Darzalex® er indiceret i kombination med bortezomib, melphalan og prednison til behandling af nydiagnosticerede voksne patienter med myelomatose, som ikke er egnede til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.
Godkendelsesdato	18. september 2018
Offentliggørelsesdato	18. september 2018
Dokumentnummer	26953
Versionsnummer	1.0

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Knoglemarvskræft	4
2.2	Nuværende behandling	5
2.3	Daratumumab til nydiagnosticerede patienter	6
3	Klinisk spørgsmål	6
3.1	Valg af effektmål	7
3.1.1	Kritiske effektmål	7
	Overlevelse	7
	Progressionsfri overlevelse	8
	Behandlingsophør grundet bivirkninger	8
3.1.2	Vigtige effektmål	8
	Livskvalitet	8
	Bivirkninger	9
4	Litteratursøgning.....	10
5	Databehandling/analyse	11
6	Andre overvejelser.....	12
7	Referencer.....	13
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	14

Forkortelser

ARR	Absolut risikoreduktion
CI	Konfidensinterval
CR	Komplet respons
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EPAR	<i>European public assessment report</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>
HDT/STS	Højdosis kemoterapi med stamcellestøtte
HR	Hazard ratio
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
MRD	<i>Minimal residual disease</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
ORR	<i>Overall response rate</i>
OS	<i>Overall survival</i> (samlet overlevelse)
PET/CT	Positron emission tomografi/computed tomografi
PFS	<i>Progression free survival</i> (progressionsfri overlevelse)
QLQ-C30	<i>Quality of life questionnaire</i>
RR	Relativ risiko
SMD	<i>Standardized mean difference</i>
SPM	Sekundær primær malignitet

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison (D-VMP) som mulig standardbehandling til patienter med knoglemarvskræft (myelomatose), som ikke er egnede til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. I protokollen defineres 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 D-VMP, modtaget den 5. august 2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af D-VMP sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol skal besvares med en sammenlignende analyse mellem D-VMP og standardbehandlingen, 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 Knoglemarvskræft

Klinisk manifestation og præsentation

Knoglemarvskræft 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 hyperkalcæmi [1].

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

Diagnostik

Knoglemarvskræft diagnosticeres på baggrund af fund ved knoglemarvsundersøgelse, billeddiagnostik (jf. gældende retningslinjer [1]), evt. histologisk biopsi fra påvist tumor (myelom) samt undersøgelse for M-komponent/lette kæder i serum og urin. De diagnostiske kriterier, som anvendes i Danmark, er anbefalet af International Myeloma Working Group (IMWG) [2].

Prævalens og incidens

Knoglemarvskræft 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 diagnosetidspunktet har 20 % af patienterne asymptomatisk ikkebehandlingskrævende knoglemarvskræft, såkaldt smoldering knoglemarvskræft. Ca. 360 patienter diagnosticeres således årligt med behandlingskrævende sygdom [3]. Incidensen stiger med alderen. Knoglemarvskræft forekommer lidt hyppigere hos mænd end hos kvinder, men kønsratioen er tæt på 1.

Prævalensen af knoglemarvskræft 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.

Behandlingskriterier

Behandling af knoglemarvskræft påbegyndes ikke nødvendigvis på diagnosetidspunktet. Hvorvidt der er behandlingsindikation vurderes på baggrund af, om sygdommen er symptomatisk med tegn på skadelig organpåvirkning (jf. gældende retningslinjer [1]).

Omkring 20 % af patienterne udviser ingen symptomer ved diagnosetidspunktet (smoldering myelomatose), og derfor påbegyndes behandling af knoglemarvskræft ikke nødvendigvis med det samme. 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. Det gælder dog ikke for patienter med højrisiko smoldering myelomatose, hvor det anbefales at opstarte behandling ligesom for patienter med knoglemarvskræft [1].

2.2 Nuværende behandling

Behandlingen af knoglemarvskræft 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 patienter med knoglemarvskræft, som er yngre end 70 år og uden betydelig komorbiditet er højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. Andelen af patienter, der ikke kandiderer til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, udgør ca. 240 patienter årligt. Størstedelen af disse patienter får behandling med melphalan + prednisolon + bortezomib eller lenalidomid + dexamethason eller bortezomib + lenalidomid + dexamethason.

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 den mediane overlevelse er ca. 7 år for patienter, der

behandles med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte [3]. I forhold til progressionsfri overlevelse er medianen henholdsvis ca. 18 og ca. 32 måneder.

For patienter behandlet med melphalan + prednisolon + bortezomib kan behandlingen gentages, såfremt der er gået mere end 12 måneder fra afsluttet behandling [4]. Det samme gør sig ikke gældende for de lenalidomid baserede kombinationer, da der behandles med lenalidomid til progression eller intolerabel toksicitet. Såfremt den initiale behandling ikke gentages, findes en række andre medicinske behandlingsalternativer.

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 knoglemarvskræft, at der kan udvikles refraktæritet overfor de anvendte lægemidler i løbet af et sygdomsforløb [4].

2.3 Daratumumab til nydiagnosticerede patienter

Til nydiagnosticerede patienter, som ikke er kandidater til HDT/STS, gives daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison i op til ni (42 dages) cyklusser af subkutan bortezomib (1,3 mg pr. m²) to gange ugentligt i uge 1, 2, 4 og 5 (cyklus 1) og en gang ugentligt i uge 1, 2, 4 og 5 (cyklus 2 til 9), oral melphalan (9 mg pr. m²) samt oral prednison (60 mg pr. m²) dagligt på dag 1 til 4 i hver cyklus. Daratumumab administreres intravenøst (16 mg pr. kg) suppleret med intravenøs eller oral dexamethason (20 mg til håndtering af de infusionsrelaterede reaktioner) ugentligt i cyklus 1, hver tredje uge i cyklus 2-9 og efterfølgende hver fjerde uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

3 Klinisk spørgsmål

Hvilken klinisk merværdi tilbyder daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison (D-VMP) samt efterfølgende som vedligeholdelsesbehandling, sammenlignet med nuværende standardbehandling til voksne patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft, som ikke er egnede til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte?

Population

Voksne patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft, som ikke er egnede til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.

Intervention

Daratumumab kombineret med bortezomib, melphalan og prednison (D-VMP) samt efterfølgende vedligeholdelsesbehandling indtil progression eller intolerans.

Komparator

Nedenstående kombinationsbehandlinger er alle anbefalede og anvendte i Danmark. Alle behandlingerne er relevante komparatorer ud fra den betragtning, at der ikke er én foretrukken behandling, og at behandlingsvalg i høj grad afgøres af komorbiditet.

Melphalan + prednison + bortezomib
 Lenalidomid + dexamethason
 Bortezomib + lenalidomid + dexamethason

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af Tabel 1.

3.1 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori, jævnfør Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier. 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.

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

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)	Kategori
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Median OS i antal måneder	Forskel på 6 måneder mellem grupperne	Overlevelse
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Kritisk	Median PFS i antal måneder	Forskel på 6 måneder mellem grupperne	Alvorlige symptomer og bivirkninger
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser (adverse events)	Kritisk	Andel patienter som ophører med behandling i studierne på grund af uønskede hændelser (adverse events)	Forskel på 10 procentpoint mellem grupperne	Alvorlige symptomer og bivirkninger
Helbredsrelateret 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

For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid. Den samlede kliniske merværdi af D-VMP baseres på en tidshorisont på 24 måneder.

3.1.1 Kritiske effektmål

Overlevelse

Samlet 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

knoglemarvskræft er at sikre længst mulig overlevelse under hensyntagen til patientens livskvalitet, og overlevelse er derfor et kritisk effektmål. Den mediane overlevelse hos patienter, der ikke behandles med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, er ca. 3 år [3]. Fagudvalget har vurderet, at den mindste klinisk relevante forskel i median overlevelse mellem intervention og komparator er 6 måneder. Til grund herfor lægges den nuværende mediane overlevelse, og at behandlingen gives i 1. linje som både tillæg til nuværende standardbehandling og efterfølgende vedligeholdelsesbehandling. De 6 måneder svarer til den mindste klinisk relevante forskel der var defineret for lenalidomidvedligeholdelsesbehandling efter HDT/STS, og ved vedligeholdelsesbehandling bør stilles højere krav til effekten end ved tidsbegrænset behandling.

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 knoglemarvskræft [5] og anvendes typisk som primært endepunkt i kliniske studier, fordi der ikke ved publikationstidspunktet forventes at foreligge modne data for OS. Desuden er PFS i sig selv et relevant effektmål indenfor knoglemarvskræft, idet tid uden progression giver patienterne mulighed for at opnå perioder uden aktive behandlingsforløb med potentielle bivirkninger, påvirket livskvalitet og ulemper i forbindelse med fremmøde til behandling. Fagudvalget vurderer, at PFS bør være et kritisk effektmål. For patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS, er den mediane PFS ca. 18 måneder. Fagudvalget vurderer, at mindste klinisk relevante forskel i PFS er 6 måneder, svarende til grænsen som er sat for overlevelse.

Behandlingsophør grundet bivirkninger

De fleste behandlingsregimer indenfor knoglemarvskræft er bivirkningstunge, og behandlingsophør grundet bivirkninger vurderes derfor at være et kritisk effektmål, som udtrykker hvor godt behandlingen tolereres. Fagudvalget vurderer, at en forskel på mindst 10 procentpoint i andel, der ophører med behandling grundet bivirkninger, er klinisk relevant.

3.1.2 Vigtige effektmål

Livskvalitet

Livskvalitet er et vigtigt effektmål i vurderingen af behandling af knoglemarvskræft, fordi sygdommen manifesterer sig ved en række symptomer og behandlingsmulighederne ved en række bivirkninger, som direkte påvirker patientens livskvalitet. Desuden findes endnu ingen kurative behandlingsformer, og en række af lægemidlerne gives kontinuerligt indtil relaps. Målinger af livskvalitet vil dermed også udtrykke, om patienten oplever, at eventuelle bivirkninger eller behov for ambulant behandling har betydende indflydelse på livskvaliteten. Det hyppigst anvendte redskab til vurdering af livskvalitet indenfor kliniske studier af knoglemarvskræft er det cancerspecifikke EORTC QLQ-C30-skema. Redskabet indeholder fem funktionelle skalaer, tre symptomskalaer, seks enkeltsymptomer samt en overordnet status for helbred og livskvalitet [6,7]. 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 [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 knoglemarvskræft, eksempelvis det generiske EQ-5D eller andre sygdomsspecifikke værktøjer.

Bivirkninger

Fagudvalget ønsker som supplement til effektmålet *behandlingsophør grundet bivirkninger* en kvalitativ gennemgang af de hyppigste (forekommer hos $\geq 10\%$ af patienterne) bivirkninger af enhver grad, samt alle bivirkninger af grad 3-4, der er rapporteret i de kliniske studier, hvor D-VMP er undersøgt som behandling til nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft. 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 type og alvorlighed. Den kvalitative gennemgang vil bidrage til kategoriseringen af den kliniske merværdi.

4 Litteratursøgning

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).

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 Tabel 2. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Tabel 2. Søgetermer

Lægemiddel/komparator(er)	Indikation
daratumumab, bortezomib, melphalan, prednison, Darzalex, Velcade, Alkeran, Predniso* <i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR.</i>	Nydiagnosticerede voksne patienter med knoglemarvskræft, som ikke er egnet til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte <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>
bortezomib, melphalan, prednison, lenalidomid, Velcade, Alkeran, Predniso*, Revlimid, <i>Termer for de generiske navne, handelsnavne og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR.</i>	

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

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.

In- og eksklusionskriterier: studiedesign skal være RCT, fase I- og fase IIa-studier ekskluderes, studier med andre populationer end de valgte ekskluderes, studier, som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål, ekskluderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. 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 fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/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. Oplysninger om, hvor data på de enkelte effektmål stammer fra samt beskrivelse af, hvilke analysemetoder der er blevet anvendt til hvilke effektmål, skal fremgå.

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 ikke alvorlige 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 risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et 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 studierne 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 standardafvigelser i de inkluderede studier.

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

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

6 Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker, at ansøger bidrager med data vedr. komplet respons (CR) og minimal residual disease (MRD)-negativitet fra ALCYONE-studiet. Herudover ønsker fagudvalget en gennemgang af litteraturen, i forhold til sammenhængen mellem CR og overlevelse og betydningen af MRD-negativitet for PFS og OS.

7 Referencer

1. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2017. 2017;[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. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2016. 2016;
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. Bruxelles: EORTC Data center; 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.

8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende knoglemarvskræft (myelomatose)

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Louise Klokke Madsen (projekt- og metodeansvarlig) Signe Goul Svendsen (sundhedsvidenskabelig konsulent) Gedske Thomsen (sundhedsvidenskabelig konsulent) Anette Pultera Nielsen (koordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder)