

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

## Om Medicinrådet

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

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

Nye lægemidler og indikationsudvidelser 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 vurderingen

Vurderingen af et nyt lægemiddel er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

## Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	23. oktober 2019
Ikrafttrædelsesdato	23. oktober 2019
Dokumentnummer	60921
Versionsnummer	1.0

© 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, 23. oktober 2019

## Indhold

1	Lægemiddelinformationer.....	4
2	Medicinrådets konklusion.....	4
3	Forkortelser.....	6
4	Formål.....	7
5	Baggrund.....	7
6	Metode.....	8
7	Litteratursøgning.....	9
8	Databehandling.....	9
8.1	Datamodenhed.....	10
9	Lægemidlets værdi.....	10
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1.....	10
9.1.1	Gennemgang af studier.....	12
9.1.2	Resultater og vurdering.....	14
9.1.3	Evidensens kvalitet.....	16
9.2	Konklusion klinisk spørgsmål 2.....	16
9.2.1	Gennemgang af studier.....	19
9.2.2	Resultater og vurdering.....	19
9.2.3	Evidensens kvalitet.....	20
9.3	Konklusion klinisk spørgsmål 3.....	20
9.3.1	Gennemgang af studier.....	22
9.3.2	Resultater og vurdering.....	23
9.3.3	Evidensens kvalitet.....	25
9.4	Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser.....	25
10	Andre overvejelser.....	27
11	Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	28
11.1	Fagudvalget vurdering – klinisk spørgsmål 1.....	28
11.2	Fagudvalget vurdering – klinisk spørgsmål 2.....	29
11.3	Fagudvalgets vurdering – klinisk spørgsmål 3.....	29
12	Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	30
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	30
14	Referencer.....	31
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	33
16	Versionslog.....	34
17	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler.....	35
17.1	Cochrane Risk of Bias.....	35

17.1.1	OPTIMISMM .....	35
17.1.2	CASTOR .....	36
17.1.3	POLLUX .....	37
17.1.4	ENDEAVOR .....	38
17.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten.....	39
17.2.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	39
17.2.2	Klinisk spørgsmål 2 .....	41
17.2.3	Klinisk spørgsmål 3 .....	43

## 1 Lægemiddelinformationer

<b>Lægemidlets oplysninger</b>	
Handelsnavn	Imnovid®
Generisk navn	Pomalidomid
Firma	Celgene Europe Ltd
ATC-kode	L04 AX06
Virkningsmekanisme	Pomalidomid binder til proteinet cereblon og hæmmer dets funktion. Proteinet findes i knoglemarvens celler og er involveret i blandt andet cellens stofskifte, signalering og i dannelsen af nye blodkar.
Administration/dosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pomalidomid 4 mg (anbefalet startdosis) p.o. på dag 1-14 i gentagne 21-dages serier til progression.</li> <li>• 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.</li> <li>• I de første 8 serier gives dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 4, 5, 9, 11 og 12. Fra serie 9 og frem gives dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 8, og 9.</li> </ul>
EMA-indikation	Pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason til voksne patienter med knoglemarvskræft som har modtaget mindst én tidligere behandling inklusive lenalidomid.

## 2 Medicinrådets konklusion

Pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason (PomBorDex) er sammenlignet med komparatorene daratumumab i kombination med bortezomib og dexamethason (DaraBorDex), daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason (DaraLenDex) og carfilzomib i kombination med dexamethason (CarDex) i tre kliniske spørgsmål.

- Værdien af PomBorDex **kan ikke kategoriseres** sammenlignet med DaraBorDex og DaraLenDex til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget mindst én tidligere behandling, inklusive lenalidomid. Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.
- Værdien af PomBorDex **kan ikke kategoriseres** sammenlignet med DaraBorDex til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget mindst én tidligere behandling og er refraktære overfor lenalidomid. Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.
- Værdien af PomBorDex **kan ikke kategoriseres** sammenlignet med CarDex til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget mindst to tidligere behandlinger. Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.

På baggrund af sammenligningen af de absolutte effektestimater fra studierne ser PomBorDex samlet set ud til at være et dårligere behandlingsalternativ end DaraLenDex og DaraBorDex. PomBorDex ser ud til at være et ligeværdigt behandlingsalternativ sammenlignet med CarDex og bør på linje med CarDex anvendes efter DaraBorDex og DaraLenDex eller tidligere, hvis daratumumab er kontraindiceret.

Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.

**Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:**

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

### 3 Forkortelser

CarDex:	Carfilzomib + dexamethason
CI:	Konfidensinterval
DaraBorDex:	Daratumumab + bortezomib + dexamethason
DaraLenDex:	Daratumumab + lenalidomid + dexamethason
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
HDT/STS:	Højdosis kemoterapi med stamcellestøtte
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ISS:	<i>International staging system</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
MRD:	<i>Minimal residual disease</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
ORR:	<i>Overall response rate</i>
OS:	<i>Overall survival</i>
PFS:	Progressionsfri overlevelse
PICO:	Population, intervention, komparator, effektmål
PomBorDex:	Pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason
QLQ-C30:	<i>Quality of Life Questionnaire Core-30</i>
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized mean difference</i>
VGPR:	<i>Very good partial response</i>

## 4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason til behandling af patienter med knoglemarvskræft, der tidligere har modtaget mindst én behandling, er at vurdere den værdi, lægemidlet har i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparator(er)).

Med udgangspunkt i vurderingen og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros beslutter Medicinrådet, om pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason kan anbefales som mulig standardbehandling.

## 5 Baggrund

### *Knoglemarvskræft*

Knoglemarvskræft er en uhelbredelig, livstruende og livsforkortende, men behandlingsfølsom hæmatologisk kræftsygdom. Sygdommen skyldes, at en type af hvide blodlegemer i knoglemarven ændrer karakter og herved bliver ondartede. Patienten kan på grund af nedsat funktion af knoglemarven opleve symptomer på svækket immunforsvar som infektioner og på blodmangel, for eksempel træthed og åndenød. Ændringerne i knoglemarven fremmer aktiviteten af celler, som nedbryder knoglerne og reducerer aktiviteten af celler, som opbygger knoglevæv. Derfor nedbrydes knoglerne, og patienten får øget risiko for knoglebrud, oplever knoglesmerter og får forhøjet kalk i blodet. Hos størstedelen af patienter med myelomatose kan der påvises et protein i blod og urin, som kaldes M-komponent. M-komponenten dannes af de ondartede celler og er et ikkefunktionelt immunoglobulin eller dele heraf. Hos nogle patienter vil M-komponenten give anledning til nyreskader eller egentligt nyresvigt [1].

Knoglemarvskræft er den næsthøypigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark, hvor i alt ca. 1.800 patienter anslås at leve med sygdommen. Der diagnosticeres ca. 450 nye patienter om året i Danmark, og medianalder ved diagnose er ca. 71 år. Ca. 320 patienter om året vil skulle modtage deres første relapsbehandling [2].

Prognosen er afhængig af patientens alder og komorbiditeter ved diagnosetidspunktet. De patienter, der som primærbehandling behandles med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT/STS), har en væsentlig bedre prognose end de, der ikke er egnede til denne behandling. Halvdelen af de patienter, der behandles med HDT/STS, er fortsat i live efter ca. 7 år (den mediane overlevelse), mens patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS, har en medianoverlevelse på ca. 3 år [2]. Den sidstnævnte gruppe omfatter især patienter over 70 år og inkluderer de ældste patienter. Den mediane overlevelse i baggrundsbefolkningen er for 60-årige ca. 24 år og for 70-årige ca. 16 år, baseret på beregninger af estimater fra Danmarks Statistik, [www.dst.dk](http://www.dst.dk).

### *Nuværende behandling*

Behandling af knoglemarvskræft varetages af de hæmatologiske afdelinger og består udover HDT/STS af medicinsk behandling med flere lægemidler i kombination. Ved at kombinere flere lægemidler angribes kræftcellerne på flere måder, og effekten er generelt større end ved behandling med et enkelt lægemiddel [3]. Behandlingen er ikke kurativ, men målet med behandlingen er at opnå længst mulig overlevelse med færrest mulige bivirkninger, perioder med symptomfrihed, længerevarende behandlingsfri perioder og bedst mulig livskvalitet.



Til patienter, der skal have deres første relapsbehandling, og som ikke er refraktære overfor lenalidomid (ca. 270 patienter årligt), anbefales i Medicinrådets behandlingsvejledning en kombination af daratumumab, lenalidomid og dexamethason (DaraLenDex) [4]. Til patienter, der er refraktære overfor lenalidomid (ca. 50 patienter årligt), anbefales en kombination af daratumumab, bortezomib og dexamethason (DaraBorDex) [1].

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

Patienter, der er behandlet med DaraLenDex eller DaraBorDex, som igen bliver behandlingskrævende, behandles hovedsageligt med en kombination af carfilzomib og dexamethason (CarDex) [1].

### *Anvendelse af det nye lægemiddel*

Den ansøgte indikation er en indikationsudvidelse. Pomalidomid er i forvejen godkendt i kombination med dexamethason til behandling af patienter, der har modtaget mindst to tidligere behandlinger, dvs. senere i behandlingsforløbet end den ansøgte indikation.

Pomalidomid tilhører gruppen af immunmodulerende stoffer, som binder til proteinet cereblon og hæmmer dets funktion. Proteinet findes i knoglemarvens celler og er involveret i blandt andet cellens stofskifte, signalering og i dannelsen af nye blodkar. Behandling med immunmodulerende stoffer hæmmer derfor både kræftcellernes deling og deres forsyning af næringsstoffer fra blodet.

PomBorDex skal doseres som følger:

- Pomalidomid 4 mg (anbefalet startdosis) p.o. på dag 1-14 i gentagne 21-dages serier til progression.
- I de første 8 serier gives bortezomib 1,3 mg/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.

I Danmark administreres bortezomib subkutant. Administrationen af bortezomib håndteres af en sygeplejerske og foregår ambulant. Administrationen tager få minutter.

Den samlede behandlingstid løber til progression eller intolerable bivirkninger. Fagudvalget estimerer, at behandlingstiden svarer til den mediane PFS i studiet [5], som er ca. 11 måneder.

## 6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet den 12. april 2019. Ansøger har foretaget indirekte kvantitative analyser i form af Buchers analyser for effektmålene overlevelse, PFS og behandlingssophør hvor der har været tilgængelige data. Hvis der har været data for de relevante subgrupper, er der også lavet analyser herfor.

Ansøgningen afviger på følgende områder:

- Den kvalitative gennemgang af bivirkninger baserer sig på en opgørelse af uønskede hændelser, da der ikke er bivirkningsdata tilgængeligt. Fagudvalget vurderer, at effektmålet *bivirkninger* kan basere sig på opgørelsen af uønskede hændelser. Opgørelsen af uønskede hændelser kan være mindre påvirket af forskelle i opgørelser på tværs af studier end bivirkninger.

**Fra evidens til kategori.** Medicinrådet vurderer værdien af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Både den relative og absolutte effekt indgår i kategoriseringen af et lægemiddel. Dette foregår i en trinvis proces. Fagudvalget kategoriserer først den relative foreløbige kategori på baggrund af væsentlighedskriterierne og den absolutte foreløbige kategori på baggrund af de præspecificerede mindste klinisk relevante forskelle. Her er der tale om en ren kvantitativ proces. Herefter fastlægger fagudvalget den aggregerede kategori for hvert effektmål ved at sammenholde de foreløbige kategorier. Her kan fagudvalget inddrage deres kliniske indsigt. Når den samlede kategori for lægemidlets værdi skal fastlægges, sammenvejer fagudvalget alle effektmål. Effektmålenes kategorier kombineres med effektmålenes vægt, og eventuelle kliniske overvejelser inddrages. Den samlede kategorisering af lægemidlets værdi er således delvis en kvantitativ og delvis en kvalitativ proces, hvor der foretages en klinisk vurdering af det foreliggende datagrundlag. Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk værdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

## 7 Litteratursøgning

Ansøger har fulgt protokollens anvisninger for litteratursøgning. Ansøger har identificeret 4 studier med tilhørende 10 publikationer, der er relevante for besvarelse af de tre kliniske spørgsmål. Ansøger anvender desuden data fra EPAR'ene for pomalidomid, bortezomib, dexamethason, daratumumab og carfilzomib. Medicinrådet baserer sin vurdering på data fra disse studier og de angivne EPAR'er.

De 4 studier og tilhørende publikationer er:

OPTIMISMM [5]: PomBorDex vs. BorDex (alle tre kliniske spørgsmål)

POLLUX [6,7]: DaraLenDex vs. LenDex (klinisk spørgsmål 1)

CASTOR [8,9]: DaraBorDex vs. BorDex (klinisk spørgsmål 1 og 2)

ENDEAVOR [10–14]: CarDex vs. BorDex (klinisk spørgsmål 3)

## 8 Databehandling

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger. Dog har Medicinrådets sekretariat selv beregnet de absolutte forskelle i de indirekte kvantitative analyser for effektmålet *behandlingsophør* i henhold til appendix 5 i metodehåndbogen.

Fagudvalget har vurderet PomBorDex i tre kliniske spørgsmål. I alle tre spørgsmål indgår en kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser, som i afsnit 9.4 beskrives fælles for de tre kliniske spørgsmål på baggrund af studiedata fra de i alt 4 kliniske studier.

## 8.1 Datamodenhed

Ansøger angiver i deres ansøgning, at effektestimaterne for overlevelse er umodne i OPTIMISM, CASTOR og POLLUX. Derfor er data for PFS inddraget i vurderingerne for at supplere data for overlevelse. Sekretariatet har foretaget en vurdering af modenheden af data på PFS i studierne. Vurderingen er foretaget ud fra Kaplan-Meier kurverne og forholdet mellem antal censureringer og numbers at risk. Det er sekretariatets vurdering, at data for PFS heller ikke er fuldt ud modne, og estimaterne derfor er behæftet med usikkerhed og skal tolkes med forsigtighed.

## 9 Lægemidlets værdi

Fagudvalget har stillet tre kliniske spørgsmål. De første to spørgsmål omhandler patienter, som skal have den første behandling for deres første relaps. Selvom patienterne tidligere er behandlet med lenalidomid, er de ikke nødvendigvis refraktære, og derfor er der to behandlingsmuligheder til den samlede gruppe af patienter, nemlig DaraBorDex og DaraLenDex. De er komparatorer i det første kliniske spørgsmål, der omhandler hele patientpopulationen, der skal behandles for deres første relaps. Det andet spørgsmål omhandler de patienter der efter deres første behandling er lenalidomidrefraktære. Her er DaraBorDex komparator. Det tredje spørgsmål omhandler de patienter, der efter behandling med enten DaraLenDex eller DaraBorDex igen skal have behandling. Her er komparatoren CarDex.

### 9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

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

#### ***Sammenligning med DaraBorDex***

I tabel 1 herunder fremgår resultater og kategorier for sammenligningen mellem PomBorDex og DaraBorDex.

Fagudvalget vurderer, at værdien af PomBorDex sammenlignet med DaraBorDex til patienter med knoglemarvskræft, der tidligere har modtaget mindst én tidligere behandling, **ikke kan kategoriseres**. Fagudvalget bemærker dog at data, med forbehold for usikkerheden, tyder på, at PomBorDex er et lidt dårligere behandlingsvalg end DaraBorDex. På den baggrund finder fagudvalget, at kun hos patienter, hvor daratumumab er kontraindiceret, vil PomBorDex være at foretrække.

Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.

#### ***Sammenligningen med DaraLenDex***

Det var ikke muligt at foretage kvantitative sammenlignende analyser mellem PomBorDex og DaraLenDex, hvorfor vurderingen er narrativ.

Værdien af PomBorDex sammenlignet med DaraLenDex **kan ikke kategoriseres**. Fagudvalget vurderer, at studiepopulationerne er dårligt sammenlignelige og datamodenheden lav. Fagudvalget vurderer dog, at det tyder på, at PomBorDex er et dårligere behandlingsalternativ end DaraLenDex, da den mediane PFS for DaraLenDex ikke er nået ved en opfølgningstid på 25,4 måneder, mens den er 11 måneder for PomBorDex.

Evidensens kvalitet vurderes kan ikke vurderes.

**Table 1: Kategorier og resultater for klinisk spørgsmål 1 – sammenligningen med DaraBorDex**

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi pr. effekt mål
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Overlevelse	Median overlevelse (3 mdr.)	Kritisk	Medianer ikke nået	Kan ikke kategoriseres <sup>b</sup>	HR: 1,18 (0,68;2,06)	Kan ikke kategoriseres <sup>c</sup>	Kan ikke kategoriseres
	Median PFS (3 mdr.)	Vigtig	Medianer ikke nået	Kan ikke kategoriseres <sup>b</sup>	HR: 1,61 (1,03;2,51)	Negativ værdi <sup>d</sup>	
Behandlingsophør	Andel af patienter der ophører behandling (10 % point)	Kritisk	4,5 %-point (-2,37;17,2) <sup>a</sup>	Kan ikke kategoriseres <sup>a</sup>	RR: 1,44 (0,77;2,67)	Kan ikke kategoriseres <sup>c</sup>	Kan ikke kategoriseres
Livskvalitet	Antal points ændring over tid målt med EORTC QLQ-C30 (10 point)	Vigtig	Kan ikke beregnes	Kan ikke kategoriseres	Ikke rapporteret	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	Kvalitativ gennemgang	Vigtig					
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Kan ikke kategoriseres					
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Meget lav					

<sup>a</sup>Beregnet i henhold til appendix 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser på baggrund af den relative forskel RR og behandlingsophøret i DaraBorDex-armen i CASTOR (se tabel 4).

<sup>b</sup>Da der ikke findes konfidensintervaller om forskellene i medianer.

<sup>c</sup>Da den øverste grænse i konfidensintervallet overskrider kriteriet for ingen dokumenteret merværdi, kan de foreløbige værdier ikke kategoriseres.

<sup>d</sup>Da den nedre grænse i konfidensintervallet er over 1 (LL > 1).

### 9.1.1 Gennemgang af studier

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 anvendes data fra OPTIMISM, POLLUX og CASTOR.

Studiekarakteristikken er beskrevet for hvert enkelt studie og baselinekarakteristika er opsummeret i tabel 2 nedenfor.

**Tabel 2: Baselinekarakteristik i de 3 studier**

	OPTIMISM	CASTOR	POLLUX
Medianalder	67	64	65
Alder over 65 år	56 %	50 %	50-54 %
Tid siden diagnose (median)	4 år	3,9 år	3,6 år
Tidligere HDT/STS	58 %	60%	86 %
Antal tidligere behandlinger (median)	2 (1-5)	2 (1-9)	1 (1-11)
Tidligere $\geq 2$ behandlinger	60 %	55 %	i.o
Tidligere behandling med lenalidomid	100 %	42 %	18 %
Lenalidomidrefraktæritet	70%	21 % (seneste linje)	0%
ECOG performancestatus 0	51 %	42 %	52 %
Højrisiko cytogenetik	20 %	23 %	16 %
Creatinin clearance $\geq 60$ mL/min	70 %	i.o.	i.o.

i.o.: ikke oplyst

#### OPTIMISM

##### Karakteristika

Studiet er et ublindt randomiseret fase 3-studie, som var stratificeret efter alder, antallet af tidligere behandlinger og koncentrationen af  $\beta 2$  microglobulin. Studiet sammenligner effekten af PomBorDex (281 patienter) med effekten af BorDex (278 patienter). Den mediane opfølgningstid er 15,9 måneder for PFS og 26,2 måneder for overlevelse (data i EPAR). Studiets primære endepunkt er PFS, de sekundære endepunkter er OS, uønskede hændelser, ORR og responsvarighed. Analyser af primært og sekundære effektmål blev lavet i ITT-populationen.

Bortezomib blev administreret intravenøst indtil en protokolændring, hvorefter det kunne administreres enten intravenøst eller subkutant. 15 patienter i PomBorDex-armen fik bortezomib i.v. og 4 skiftede til s.c. efter protokolændringen. I BorDex-armen fik 19 patienter bortezomib i.v., hvoraf 4 skiftede til s.c. efter protokolændringen.

##### Population

Baselinekarakteristika er overordnet ligeligt fordelt i de to arme og er opsummeret i tabel 2.

Patientpopulationen stemmer godt overens med den definerede population i klinisk spørgsmål 1, da alle patienter tidligere er blevet behandlet med lenalidomid. Der er en høj andel af lenalidomidrefraktære patienter, hvilket adskiller sig fra CASTOR- og POLLUX-studierne. Det øger usikkerheden på sammenligningen mellem effektestimaterne fra OPTIMISM i forhold til POLLUX og CASTOR.

#### CASTOR

##### Karakteristika

Studiet er et ublindt randomiseret fase 3-studie, som var stratificeret efter antallet af tidligere behandlinger, ISS-stadie og tidligere behandling med bortezomib. Studiet sammenligner effekten af DaraBorDex (251 patienter) med effekten af BorDex (247 patienter). Den mediane opfølgningstid er 19,4 måneder. Studiets primære endepunkt er PFS, og de sekundære endepunkter er OS, ORR, tid til respons, andel af patienter med negativ MRD, andel af patienter med minimum VGPR, tid til progression.

DaraBorDex og BorDex administreres som angivet i protokollen.

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

Behandlingen med bortezomib og dexamethason stopper altså dermed efter 9 serier (ca. 8 måneder).

#### *Population*

Baselinekarakteristika er overordnet ligeligt fordelt i de to arme og opsummeret i tabel 2. Refraktæritet overfor bortezomib var et eksklusionskriterie.

Populationen i klinisk spørgsmål 1 er defineret som patienter, der har fået mindst en tidligere behandling, inklusive lenalidomid. En relativt høj andel må derfor formodes at være lenalidomidrefraktære. Studiepopulationen adskiller sig fra populationen i det kliniske spørgsmål, idet kun 42 % tidligere er behandlet med lenalidomid, og 21 % er refraktær overfor lenalidomid i seneste linje. Den samlede lenalidomidrefraktæritet må formodes at være større, idet patienterne også kan være refraktære overfor lenalidomid anvendt i tidligere linjer.

Fagudvalget vurderer, at effektestimaterne fra studiet kan anvendes til at besvare spørgsmålet, idet tidligere lenalidomidbehandling og lenalidomidrefraktæritet må forventes af mindre betydning for effekten af bortezomib og daratumumab. Der er forskel i behandlingsvarigheden af bortezomib i forhold til OPTIMISMM, hvor behandlingen med bortezomib fortsætter indtil progression. Ansøger bemærker, at komparatorarmene i de to studier derfor ikke er helt ens, og at det kan øge usikkerheden på effektestimaterne i de indirekte analyser.

#### *POLLUX*

##### *Karakteristika*

Studiet er et ublindt randomiseret fase 3-studie, som var stratificeret efter antallet af tidligere behandlinger, ISS-stadie og tidligere behandling med lenalidomid. Studiet sammenligner effekten af DaraLenDex (286 patienter) med effekten af LenDex (283 patienter). Den mediane opfølgningstid er 25,4 måneder. Studiets primære endepunkt er PFS, og de sekundære endepunkter er OS, ORR, tid til respons, responsvarighed, andel af patienter med negativ MRD, andel af patienter med minimum VGPR og tid til progression. Analyser af primære og sekundære effektmål blev lavet i ITT-populationen.

DaraLenDex og LenDex administreres som angivet i protokollen indtil progression.

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

#### *Population*

Baselinekarakteristika er overordnet ligeligt fordelt i de to arme og er opsummeret i tabel 2. Refraktæritet overfor lenalidomid var et eksklusionskriterie i studiet.

Populationen i klinisk spørgsmål 1 er defineret som patienter, der har fået mindst en tidligere behandling, inklusive lenalidomid. En relativt høj andel må derfor formodes at være lenalidomidrefraktære. Studiepopulationen adskiller sig dermed, idet kun 18 % tidligere er behandlet med lenalidomid, og 0 % er refraktære. Det øger usikkerheden ved overførbareheden til populationen i det kliniske spørgsmål og gør sammenligningen af effektestimaterne med dem fra OPTIMISMM vanskelig.

### 9.1.2 Resultater og vurdering

Nedenfor følger resultater og vurdering af de enkelte effektmål angående klinisk spørgsmål 1:

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

#### Overlevelse (kritisk)

Ansøger har for effektmålet overlevelse leveret data fra studierne OPTIMISMM, CASTOR og POLLUX. For alle tre studier gælder, at overlevelsedata endnu ikke er modent, hvorfor der i vurderingen inddrages data for PFS, hvor det er muligt.

De absolutte effektestimater for overlevelse og PFS er angivet i tabel 3.

**Tabel 3: Absolutte effektestimater for overlevelse og PFS fra studierne.** Overlevelse er fra ITT-populationerne og PFS er fra subgrupperne der tidligere er behandlet med lenalidomid.

	Overlevelse (mdr.)			PFS (mdr.)		
	OPTIMISMM [5]	CASTOR [8]	POLLUX [6]	OPTIMISMM [5]	CASTOR [9]	POLLUX [7]
PomBorDex	40,5			11,2		
BorDex	30,5			7,1		
DaraBorDex		Ingen data*			9,5	
BorDex		Ingen data*			6,1	
DaraLenDex			Ingen data*			Ingen data*
LenDex			20,3			18,6

\*Ansøger angiver, at værdierne er angivet som "kan ikke evalueres" i de anvendte referencer.

#### Sammenligning med DaraBorDex

Da data for overlevelse ikke er rapporteret for subgrupperne, der tidligere er behandlet med lenalidomid i CASTOR, har ansøger for sammenligningen med DaraBorDex udført en indirekte sammenligning ved en Buchers analyse mellem effektestimaterne (HR) fra ITT-populationerne. Med udgangspunkt i studiepopulationernes forskellighed foretog fagudvalget en vurdering af den indirekte sammenligning mellem effektestimaterne for overlevelse i OPTIMISMM og CASTOR. Fagudvalget ønsker at medtage analysen trods forskellene i studiepopulationerne, fordi det er uklart, i hvilken retning forskellene påvirker resultatet og forskellene efter fagudvalgets bedømmelse ikke afgørende for effektestimaternes størrelse. Det øger dog usikkerheden i tolkningen af effektestimaterne fra den indirekte sammenligning.

På baggrund af de absolutte forskelle for overlevelse kan værdien af PomBorDex ikke kategoriseres, da der ikke kan beregnes en forskel mellem medianerne eller et konfidensinterval omkring forskellen. Ansøgers indirekte analyse mellem PomBorDex og DaraBorDex viser en relativ risiko (RR) på 1,18 [0,68-2,06]. Værdien af PomBorDex kan ikke kategoriseres på baggrund af dette, da konfidensintervallet er meget bredt og usikkerheden dermed stor.

Ansøger har for sammenligningen med DaraBorDex udført en indirekte sammenligning ved en Buchers analyse mellem effektestimaterne for PFS (HR) fra ITT-populationen i OPTIMISMM, som alle tidligere er behandlet med lenalidomid og den subgruppe i CASTOR-studiet, som tidligere har fået lenalidomid. Det giver en HR på 1,61 (1,03-2,51) og tildeler PomBorDex en foreløbig negativ værdi baseret på data for PFS. Fagudvalget bemærker dog, at der er usikkerhed om datamodenheden også for PFS, hvorfor den negative værdi skal tolkes med forsigtighed.

### Sammenligning med DaraLenDex

Da der ingen fælles komparator findes mellem OPTIMISMM og POLLUX, kan værdien ikke kategoriseres for sammenligningen med DaraLenDex. Sammenligningen bliver dermed udelukkende narrativ. Fagudvalget bemærker, at median PFS er nået i alle tre studier, på nær i DaraLenDex-armen i POLLUX-studiet. Det er ikke muligt at tildele en foreløbig kategori på baggrund af medianerne, da der ikke kan beregnes konfidensintervaller omkring forskellene.

Fagudvalgets vurdering af sammenligningen med DaraLenDex baserer sig også for PFS på de absolutte effektestimater (tabel 3) fra de enkelte studier, hvor data er sparsomt. Den foreløbige og aggregerede værdi kan ikke kategoriseres. PFS i DaraLenDex-armen i POLLUX-studiet er efter 25,4 måneder endnu ikke nået. Med forbehold for datamodenhed og den vanskelige sammenligning på tværs af studier tyder data på, at PomBorDex i hvert fald ikke er bedre end DaraLenDex.

### Behandlingsophør (kritisk)

For behandlingsophør findes kun data fra studiernes safety populationer, som ligesom studiepopulationerne adskiller sig fra hinanden, ved at ikke alle patienter i CASTOR og POLLUX tidligere er behandlet med lenalidomid.

**Tabel 4: Absolutte effektestimater på behandlingsophør i studierne**

	Behandlingsophør		
	OPTIMISMM	CASTOR	POLLUX
PomBorDex	28,8 %*		
BorDex	18,9 %*		
DaraBorDex		10,3 %**	
BorDex		9,7 %**	
DaraLenDex			11,9 %*
LenDex			12,7 %*

\*Behandling til progression

\*\*Behandlingen med BorDex stoppes efter 9 serier

### Sammenligning med DaraBorDex

Ansøger har udført en indirekte sammenligning mellem behandlingsophøret i OPTIMISMM og CASTOR. Den relative forskel RR er 1,44 (0,77-2,67). Da konfidensintervallet er meget bredt, og usikkerheden dermed er stor, kan forskellen ikke kategoriseres. På baggrund af den relative risiko og andelen i DaraBorDex-armen i CASTOR, der ophører behandling, kan den absolutte forskel beregnes til 4,5 %-point (-2,37;17,2), baseret på hændelsesraten i DaraBorDex-armen i CASTOR (10,3 %). Beregningen er foretaget i henhold til appendix 5 i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser 2.0*. Da konfidensintervallet er meget bredt, og usikkerheden dermed er stor, kan forskellen ikke kategoriseres.

### Sammenligning med DaraLenDex

På baggrund af de absolutte effektestimater i studierne (tabel 4) vurderer fagudvalget, at der generelt er et højere behandlingsophør i OPTIMISMM, og at behandlingsophøret i OPTIMISMM er højere for PomBorDex-armen end for BorDex-armen. I de to andre studier er der ikke forskel mellem studiearmene, og fagudvalget formoder på den baggrund at tillægget af pomalidomid til BorDex påvirker behandlingsophøret i negativ retning, hvilket ikke ser ud til at være tilfældet for tillægget af daratumumab til enten BorDex eller LenDex.



### *Kvalitativ gennemgang af bivirkninger (vigtig)*

Den generelle gennemgang af uønskede hændelser fremgår af afsnit 9.4. De uønskede hændelser er ikke specifikt for patienter, der tidligere har modtaget lenalidomidbehandling i andre studier end OPTIMISMM. Fagudvalget vurderer, at de hæmatologiske bivirkninger er håndterbare i klinikken. Forekomsten af lungeembolier er muligvis forhøjet ved PomBorDex og forekomsten af hypertension muligvis lidt lavere. Af bivirkninger, der er særligt generende for patienten, fremhæves perifer sensorisk neuropati, som forekommer i samme grad i sammenligning med DaraBorDex og i højere grad i sammenligning med DaraLenDex. Forekomsten af træthed vurderes også at være lidt højere. Diarré af grad 3-4 forekommer i mindre grad end ved behandling med DaraLenDex.

### *Livskvalitet (vigtig)*

Der findes data fra QLQ-C30 fra alle tre studier, men ansøger angiver, at ændringer i livskvalitet er målt med forskellige værktøjer eller data opgjort forskelligt, og at det derfor ikke er muligt at sammenligne PomBorDex med komparatorerne på tværs af studierne.

I OPTIMISMM er livskvalitet målt med QLQ-C30, men der er ikke publicerede kvantitative data tilgængeligt. Studiet rapporterer dog, at der ikke er observeret signifikante ændringer i livskvalitet over tid, hverken i de enkelte arme eller imellem armene. I CASTOR er data for livskvalitet opgjort som mediantid til forbedring målt med både QLQ-C30 og EQ5D-5L. Fagudvalget har ikke defineret en mindste klinisk relevant forskel i median tid til forbedring i protokollen. Der er ingen signifikante forskelle i mediantid til forbedring mellem PomBorDex og DaraBorDex. I POLLUX er livskvalitet opgivet som mediantid til forbedring målt med QLQ-C30 og EQ5D-5L. Der er ingen signifikante forskelle i mediantid til forbedring mellem DaraLenDex og komparatoren LenDex.

Den aggregerede værdien af PomBorDex for effektmålet livskvalitet kan ikke kategoriseres.

## 9.1.3 Evidensens kvalitet

### *Sammenligning med DaraBorDex*

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 1 er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Overvejelser vedrørende ”risk of bias” fremgår af bilag 1 afsnit 17.1.1 (OPTIMISMM) og 17.1.2 (CASTOR). GRADE-vurdering af evidensens kvalitet kan ses i bilag 1 afsnit 17.2.1.

### *Sammenligning med DaraLenDex*

Da sammenligningen er narrativ, kan evidensens kvalitet ikke vurderes. Overvejelser vedrørende ”risk of bias” fremgår af bilag 1 afsnit 17.1.3 (POLLUX).

## 9.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

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

Resultater og kategorier af de sammenlignende analyser mellem PomBorDex og DaraBorDex fremgår af tabel 5.

Fagudvalget vurderer, at værdien af pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason til patienter med knoglemarvskræft sammenlignet med DaraBorDex **ikke kan kategoriseres**. Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.

**Table 5: Kategorier og resultater – Klinisk spørgsmål 2 – sammenligning med DaraBorDex**

Effektmål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi pr. effektmål
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Overlevelse	Median PFS (3 mdr.)	Vigtig	Medianer ikke nået	Kan ikke kategoriseres <sup>a</sup>	1,81 (0,98; 3,31)	Kan ikke kategoriseres <sup>b</sup>	Kan ikke kategoriseres
Behandlingsophør	Andel af patienter der ophører med behandling (10 % point)	Kritisk	4,5 %-point (-2,37; 17,2)	Kan ikke kategoriseres <sup>b</sup>	1,44 (0,77; 2,67)	Kan ikke kategoriseres <sup>b</sup>	Kan ikke kategoriseres
Livskvalitet	Antal points ændring over tid målt med EORTC QLQ-C30 (10 point)	Vigtig	Kan ikke beregnes	Kan ikke kategoriseres	Ikke rapporteret	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	Kvalitativ gennemgang						
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Kan ikke kategoriseres					
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Meget lav					

<sup>a</sup> Da der ikke findes konfidensintervaller om forskellene i medianer.

<sup>b</sup> Da den øverste grænse i konfidensintervallet overskrider kriteriet for ingen dokumenteret merværdi, kan de foreløbige værdier ikke kategoriseres.

### 9.2.1 Gennemgang af studier

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 anvendes data fra OPTIMISM og CASTOR. Studiekarakteristikken for OPTIMISMM og CASTOR er beskrevet tidligere under spørgsmål 1.

#### *OPTIMISMM*

##### *Karakteristik*

(se gennemgang under klinisk spørgsmål 1).

##### *Population*

Baselinekarakteristikken fremgår af tabel 2. Studiepopulationen adskiller sig fra populationen defineret i det kliniske spørgsmål, idet ikke alle patienterne i studiet er refraktære overfor lenalidomid. Der er dog data for subgrupperne, der er lenalidomidrefraktære, hvad angår PFS.

#### *CASTOR*

##### *Karakteristik*

(se gennemgang under klinisk spørgsmål 1).

##### *Population*

Baselinekarakteristikken fremgår af tabel 2. Studiepopulationen adskiller sig fra populationen defineret i det kliniske spørgsmål, idet ikke alle patienterne i studiet er refraktære overfor lenalidomid (21 % i seneste linje). Der er dog data for subgrupperne, der er lenalidomidrefraktære, hvad angår PFS.

### 9.2.2 Resultater og vurdering

Nedenfor følger resultater og vurdering af de enkelte effektmål angående klinisk spørgsmål 2:

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

#### *Overlevelse (kritisk)*

Populationerne i de to studier svarer dårligt til populationen i det spørgsmål, der ønskes besvaret (de lenalidomidrefraktære patienter), og der findes ikke overlevelsesdata fra subgrupperne, der er lenalidomidrefraktære. Derfor vurderer fagudvalget, at den indirekte sammenligning på overlevelsesdata fra de to studier er forbundet med så stor usikkerhed, at den bør udgå.

For PFS findes data fra subgrupperne, der er refraktære overfor lenalidomid i begge studier, og det er derfor relevant at foretage en indirekte analyse for PFS, om end også data for PFS vurderes at være umodent. Den relative forskel for sammenligningen mellem PomBorDex og DaraBorDex er  $RR = 1,81$  (0,98-3,31). Da konfidensintervallet er meget bredt, kan den foreløbige værdi for den relative forskel ikke kategoriseres. Den absolutte forskel er en forskel mellem medianer, hvor der ikke kan beregnes konfidensintervaller og derfor kan den foreløbige værdi for den absolutte forskel heller ikke kategoriseres. Den mediane PFS er 9,3 måneder i DaraBorDex armen i subgruppen, der er lenalidomidrefraktær og 9,5 måneder i PomBorDex-armen i subgruppen, der er lenalidomidrefraktær.

### Øvrige effektmål

Fagudvalget bemærker, at vurderingen af de andre effektmål ikke er anderledes end for klinisk spørgsmål 1, om end usikkerheden er større, fordi populationerne adskiller sig mere fra det kliniske spørgsmål. Fagudvalget forventer ikke, at bivirkningsprofilen for de lenalidomidrefraktære adskiller sig fra den samlede population, hvorfor effektestimaterne fra den indirekte analyse af behandlingsophør og den kvalitative gennemgang af uønskede hændelser kan anvendes til at belyse klinisk spørgsmål 2.

Fagudvalget vurderer, at det tyder på, at PomBorDex på baggrund af punktestimaterne i tabel 5 er et lidt dårligere behandlingsvalg. Kun hvor daratumumab er kontraindiceret, vil PomBorDex være at foretrække. Dertil kommer, at behandling med bortezomib indtil progression er en belastning for patienten på grund af bivirkninger og administrationsform, der kræver fremmøde, hvilket er en yderligere årsag til at foretrække DaraBorDex.

### 9.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 2 er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Overvejelser vedrørende ”risk of bias” fremgår af bilag 1 afsnit 17.1.1 (OPTIMISMM) og 17.1.2 (CASTOR). GRADE-vurdering af evidensens kvalitet kan ses i bilag 1 afsnit 17.2.2.

## 9.3 Konklusion klinisk spørgsmål 3

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

Resultater for de sammenlignende analyser mellem PomBorDex og CarDex fremgår af tabel 6.

Fagudvalget vurderer, at værdien af PomBorDex sammenlignet med CarDex til patienter med knoglemarvskræft **ikke kan kategoriseres**, men at PomBorDex samlet set ikke er dårligere, hvad angår effekt og sikkerhedsprofil. Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.

**Tabel 6: Kategorier og resultater – Klinisk spørgsmål 3 – sammenligning med CarDex**

Effektmål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi pr. effektmål
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Overlevelse	Median overlevelse (3 mdr.)	Kritisk	Medianer ikke nået	Kan ikke kategoriseres <sup>c</sup>	HR: 1,21 (0,85-1,73)	Kan ikke kategoriseres <sup>a</sup>	Kan ikke kategoriseres
	Median PFS (3 mdr.)	Vigtig	Kan ikke beregnes	Kan ikke kategoriseres <sup>c</sup>	HR: 0,86 (0,57-1,32) <sup>b</sup>	Kan ikke kategoriseres <sup>a</sup>	
Behandlingsophør	Andel af patienter der ophører med behandling (10 % point)	Kritisk	12,8 % (-0,23 % -33,1 %) <sup>d</sup>	Kan ikke kategoriseres <sup>a</sup>	RR: 1,57 (0,99-2,47)	Kan ikke kategoriseres <sup>a</sup>	Kan ikke kategoriseres
Livskvalitet	Antal points ændring over tid målt med EORTC QLQ-C30 (10 point)	Vigtig	Kan ikke beregnes	Kan ikke kategoriseres	Ikke rapporteret	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	Kvalitativ gennemgang	Vigtig			NA		
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Kan ikke kategoriseres					
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Meget lav					

<sup>a</sup>Da den øverste grænse i konfidensintervallet overskrider kriteriet for ingen dokumenteret merværdi, kan de foreløbige værdier ikke kategoriseres.

<sup>b</sup>Sammenligning mellem subgruppen i OPTIMISMM der har modtaget over én tidligere behandling og subgruppen i ENDEAVOR, der har modtaget 2-3 tidligere behandlinger, inklusive lenalidomid.

<sup>c</sup>Da der ikke findes konfidensintervaller om forskellene i medianer.

<sup>d</sup>Beregnet i henhold til appendix 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser på baggrund af den relative forskel RR og behandlingsophøret i CarDex-armen i ENDEAVOR som antaget hændelsesrate (se tabel 9).

### 9.3.1 Gennemgang af studier

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 3 anvendes data fra OPTIMISM og ENDEAVOR. Studiekarakteristikken for OPTIMISMM er beskrevet tidligere. For ENDEAVOR er den beskrevet nedenfor. Baselinekarakteristika for de to studier er angivet i tabel 7.

**Tabel 7: Baselinekarakteristik for OPTIMISMM og ENDEAVOR**

	OPTIMISMM	ENDEAVOR
Median alder	67	65
Alder over 65 år	56 %	50-55
Tid siden diagnose (median)	4 år	3,7 år
Tidligere HDT/STS	58 %	i.o.
Antal tidligere behandlinger (median)	2 (1-5)	2 (1-2)
Tidligere $\geq 2$ behandlinger	60 %	50 %
Tidligere behandling med lenalidomid	100 %	38 %
Lenalidomidrefraktæritet	70 %	25 %
ECOG performancestatus 0	51 %	48 %
Højrisiko cytogenetik	20 %	21 %
Creatinin clearance $\geq 60$ mL/min	70 %	82 % ( $\geq 50$ mL/min)

i.o.: ikke oplyst.

#### *OPTIMISMM*

##### *Karakteristika*

(Se gennemgang under klinisk spørgsmål 1).

##### *Population*

Baselinekarakteristik fremgår af tabel 7, og for OPTIMISMM beskrevet nærmere under klinisk spørgsmål 1. Studiepopulationen adskiller sig fra populationen i de kliniske spørgsmål, idet ikke alle (60 %) har modtaget 2 behandlinger eller derover. Fagudvalget vurderer dog, at studiet alligevel kan anvendes i vurderingen af klinisk spørgsmål 3.

#### *ENDEAVOR*

##### *Karakteristika*

Studiet er et ublindt randomiseret fase 3-studie, som var stratificeret efter antallet af tidligere behandlinger, ISS-stadie, tidligere behandling med en proteasomhæmmer og planlagt administrationsvej for bortezomib (i.v. eller s.c.). Studiet sammenligner effekten af CarDex (464 patienter) med effekten af BorDex (465 patienter). Den mediane opfølgningstid er 11,1-11,9 måneder. Studiets primære endepunkter er PFS, de sekundære endepunkter er OS, ORR, responsvarighed, andel af patienter med perifær neuropati ( $\geq$  grad 2), andel af patienter med signifikant reduktion i LVEF, ændring i fra baseline i FAC og ændring fra baseline i PASP. Analyser af effekt blev lavet i ITT-populationen, og analyser af sikkerhed blev lavet i safety-populationen.

CarDex administreres som angivet i protokollen i serier af 21 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.

BorDex administreres i serier af 21 dage indtil progression:

- Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> i.v. eller s.c. på dag 1, 4, 8 og 11.
- Dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12.

### Population

Baselinekarakteristika er overordnet ligeligt fordelt i de to arme og opsummeret i tabel 7. Myokardieinfarkt eller klasse 3 eller 4 hjertesvigt (ifølge New York Heart Association) indenfor de seneste 4 måneder var et eksklusionskriterie i studiet. Patientpopulationen adskiller sig fra populationen defineret i det kliniske spørgsmål, idet kun 38 % tidligere er behandlet med lenalidomid, og kun 50 % tidligere har modtaget 2-3 behandlinger. I OPTIMISSM er 100 % tidligere behandlet med lenalidomid, og ca. 60 % har fået to eller flere tidligere behandlinger. I praksis vil mange patienter være lenalidomidrefraktære på dette tidspunkt i behandlingsforløbet, mens det kun er 25 % i studiet. Refraktæriteten overfor lenalidomid har ikke betydning for behandlingsvalget mellem PomBorDex og CarDex, hvorfor det vurderes at være af mindre betydning. Der er ikke dokumentation for, at andelen af lenalidomidrefraktære patienter forventes at påvirke effektestimaterne. Effekten på overlevelse og PFS vil muligvis være mindre i en population, der er længere fremme i behandlingsforløbet, men effektestimaterne i de to studier OPTIMISSM og ENDEAVOR vil være påvirket ens af den forskel i forhold til patientpopulationen i det kliniske spørgsmål.

### 9.3.2 Resultater og vurdering

#### Overlevelse (kritisk)

I ENDEAVOR findes data for overlevelse i subgruppen af patienter, der tidligere har modtaget 2-3 behandlinger. I OPTIMISSM findes overlevelsedata kun for ITT-populationen, hvor ca. 60 % har modtaget to eller flere behandlinger. Ansøger har foretaget en indirekte sammenligning mellem effektestimaterne (HR) fra de to studier ved Buchers analyse og får HR = 1,21 (0,85-1,73). På trods af forskelle mellem studiepopulationerne vurderer fagudvalget, at analysen for overlevelse bør indgå i vurderingen, med forbehold også for datamodenhed. Da konfidensintervallet er for bredt, kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres. Data for overlevelse er umodent og forbundet med stor usikkerhed. Derfor inddrages PFS i vurderingen.

For PFS er der data for den prædefinerede subgruppe i OPTIMISSM, der har modtaget mere end én tidligere behandling, og i ENDEAVOR er der data for subgrupperne, der har modtaget mindst to tidligere behandlinger samt gruppen, der har modtaget mindst to tidligere behandlinger inklusive lenalidomid. Ansøger har foretaget en sammenligning mellem subgruppen i OPTIMISSM og begge subgrupper i ENDEAVOR. Der er ikke information om, hvorvidt subgrupperne i ENDEAVOR var prædefinerede. PFS-data vurderes at være umodent, hvilket øger usikkerheden i tolkningen af effektestimaterne.

De absolutte effektestimater fra studiearmene fremgår af tabel 8.

**Tabel 8. Effektestimater for overlevelse og PFS i OPTIMISSM og ENDEAVOR.**

	Overlevelse (mdr.)			PFS (mdr.)		
	OPTIMISSM (ITT)	ENDEAVOR (ITT)	ENDEAVOR 2-3 tidligere behandling	OPTIMISSM > 1 tidligere behandling	ENDEAVOR ≥ 2 tidligere behandlinger	ENDEAVOR ≥ 2 tidligere beh. (inkl. Len)
PomBorDex	40,5			i.o.*		
BorDex	30,5			i.o.*		
CarDex		47,8	39,5 mdr		18,7 mdr.	9,7 mdr
BorDex		41,9	28,4 mdr.		9,4 mdr.	6,6 mdr

\*Kun relativt effektestimater (HR: 0,63 (0,48-0,83)). i.o.: ikke oplyst.



Fagudvalget vurderer, at sammenligningen mellem OPTIMISMM og den subgruppe i ENDEAVOR, der har modtaget to-tre tidligere behandlinger inklusive lenalidomid, bør vægtes tungest, idet populationerne her ligner hinanden mest. For den indirekte sammenligning er HR = 0,86 (0,57-1,32), hvilket ikke kan kategoriseres, da konfidensintervallet er for bredt,

Fagudvalget vurderer, at effektestimaterne for overlevelse og PFS generelt ikke giver anledning til at antage, at PomBorDex er dårligere end CarDex, på trods af at de er forbundet med stor usikkerhed, også hvad angår datamodenhed.

#### *Behandlingsophør (kritisk)*

I ENDEAVOR findes der data for behandlingsophør for subgruppen, der har modtaget mindst to tidligere behandlinger. Ansøger har udført en indirekte sammenligning med ITT-populationen i OPTIMISMM-studiet ved en Buchers analyse og får RR = 1,57 (0,99-2,47), hvilket tildeles kategorien 'kan ikke kategoriseres' pga. for brede konfidensintervaller. Med udgangspunkt i den relative forskel og andelen, der ophører behandling i CarDex-armen i ENDEAVOR (22,5 %), beregnes den absolutte effektforskel til 6,5 %-point (-0,23 %-33,1 %), hvilket heller ikke kan kategoriseres på grund af stor usikkerhed, afspejlet i det brede konfidensinterval. Beregningen er foretaget i henhold til appendix 5 i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser 2.0*.

På baggrund af de absolutte effektestimater fra studierne angivet i tabel 9 vurderer fagudvalget, at behandlingsophøret er sammenligneligt i de to studier, men at tillægget af pomalidomid til BorDex forhøjer behandlingsophøret. Udskiftning af bortezomib med carfilzomib påvirker derimod ikke behandlingsophøret.

**Tabel 9. Absolutte effektestimater for behandlingsophør fra studierne.** OPTIMISMM: ITT-populationen. ENDEAVOR: subgruppen der tidligere har modtaget 2-3 behandlinger.

	Behandlingsophør	
	OPTIMISMM	ENDEAVOR
PomBorDex	28,8 %	
BorDex	18,9 %	
CarDex		22,5 %
BorDex		23,1 %

Fagudvalget vurderer at den aggregerede værdi for behandlingsophøret ikke kan kategoriseres.

#### *Kvalitativ gennemgang af bivirkninger (vigtig)*

CarDex er en velkendt behandlingskombination, som tåles af de fleste patienter med knoglemarvskræft. Der forekommer ikke mange hæmatologiske bivirkninger i sammenligning med PomBorDex, ligesom forekomsten af perifer sensorisk neuropati er lav. CarDex er især forbundet med hypertension og er ikke velegnet til patienter med kendt hjertesvigt eller nylig blodprop i hjerte, som også blev ekskluderet i ENDEAVOR. Andelen af patienter, der får grad 3-4 hjertesvigt, er lidt højere i CarDex-armen i ENDEAVOR (2,6 %) end i PomBorDex-armen i OPTIMISMM (1,1 %).

#### *Livskvalitet (vigtig)*

Der er ikke data for dette effektmål for subgrupperne, der har modtaget 2 eller flere behandlinger. Data for livskvalitet er målt med QLC-C30 i begge studier. I ingen af studierne er der forskelle i livskvalitet mellem PomBorDex eller CarDex og den fælles komparator BorDex for ITT-populationerne.

### 9.3.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 2 er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Overvejelser vedrørende ”risk of bias” fremgår af bilag 1 afsnit 17.1.1 (OPTIMISMM) og 17.1.4 (ENDEAVOR). GRADE-vurdering af evidensens kvalitet kan ses i bilag 1 afsnit 17.2.3.

## 9.4 Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser

Ansøger har opgjort de uønskede hændelser på følgende måde:

- Hyppige hændelser (andel patienter der oplever hændelser, der forekommer hos mindst 10 % af patienterne).
- Grad 3-4 hændelser (andel patienter der oplever hændelser af grad 3-4).

Fagudvalget har i tabel 10 nedenfor opsummeret de væsentligste hændelser, det vil sige hændelser med forskellig forekomst mellem interventionsarmene i studierne og hændelser, der enten er meget generende for patienterne, eller som har behandlingsmæssige konsekvenser.

Samlet set vurderer fagudvalget, at den generelle bivirkningsprofil af PomBorDex ikke adskiller sig væsentligt fra eksisterende behandlingsmuligheder til patientpopulationerne.

**Tabel 10: Andel af patienter med hyppige hændelser (> 10 %) og andel af patienter med grad 3-4 hændelser.** Opgørelsen indeholder de hændelser, hvor der er forskelle mellem interventionsarmene i studierne, og de hændelser, som fagudvalget har erfaring for, optræder som bivirkninger i klinikken. IO: ikke oplyst. I få tilfælde har Medicinrådet udtrykt bivirkningsdata fra clinicaltrial.gov. I disse tilfælde er data markeret som enten SAE (serious adverse event) eller NSAE (non-serious adverse event). Data er opgjort som antal (%).

Bivirkning	OPTIMISMM (PomBorDex, N = 281)		CASTOR (DaraBorDex, N = 251)		POLLUX (DaraLenDex, N = 286)		ENDEAVOR (CarDex, N = 464)	
	(> 10 %)	Grad 3 + 4	(> 10 %)	Grad 3 + 4	(> 10%)	Grad 3 + 4	(> 10 %)	Grad 3 + 4
<b>Infektioner og manifestationer</b>								
Øvre luftvejsinfektioner	58 (20,9)	i.o.	76 (31,3)	6 (2,5)	105 (37,1)	4 (1,4)	111 (24,0)	10 (2,2)
Bronkitis	39 (14,0)	i.o.	28 (11,5)	i.o.	53 (18,7)	6 (2,1)	95 (20,5)	13 (2,8)
Lungebetændelse	53 (19,1)	32 (11,5)	36 (14,8)	24 (9,9)	58 (20,5)	34 (12,0)	24 (5,2) (NSAE)	39 (8,4)
<b>Gastrointestinale bivirkninger</b>								
Forstoppelse/obstipation	102 (36,7)	7 (2,5)	53 (21,8)	0 (0,0)	88 (31,1)	3 (1,1)	73 (15,8)	2 (0,4)
Diarré	94 (33,8)	20 (7,2)	85 (35,0)	9 (3,7)	144 (50,9)	20 (7,1)	150 (32,4)	18 (3,9)
<b>Hæmatologiske bivirkninger</b>								
Neutropeni	130 (46,8)*	116 (41,7)	46 (18,9)	33 (13,6)	172 (60,8)	153 (54,1)	27 (5,8) (NSAE)	11 (2,4)
Trombocytopeni	102 (36,7)	76 (27,3)	145 (59,7)	111 (45,7)	81 (28,6)	39 (13,8)	59 (12,7)	43 (8,9)
Anæmi	79 (28,4)	39 (14,0)	69 (28,4)	37 (15,2)	104 (36,7)	44 (15,5)	121 (26,1)	76 (16,4)
Lymfopeni	32 (11,5)	12 (4,3)	32 (13,2)	24 (9,9)	18 (6,4)	15 (5,3)	31 (6,7) (NSAE)	22 (4,8)

Leukopeni	i.o.	15 (5,4)	19 (7,8) (NSAE)	i.o.	21 (7,4) (NSAE)	i.o.	i.o.	i.o.
<b>Neurologiske bivirkninger</b>								
Perifer sensorisk neuropati	133 (47,8)	23 (8,3)	121 (49,8)	11 (4,5)	0 (0,0)	i.o.	28 (6,0)	6 (1,3)
<b>Kardiovaskulære bivirkninger</b>								
Hypertension	i.o.	8 (2,9)	21 (8,6) (NSEA)	16 (6,6)	20 (7,0) (NSAE)	1 (0,35) (SAE)	82 (17,7)	67 (14,5)
Hjertesvigt*	i.o.	3 (1,1)	i.o.	1 (0,41) (SAE)	i.o.	1 (0,35)	i.o.	12 (2,6)
Lungeemboli*	i.o.	11 (4,0)	i.o.	1 (0,41) (SAE)	i.o.	7 (2,5)	i.o.	10 (2,2) (SAE)
<b>Generelle gener</b>								
Træthed (Fatigue)	103 (37,1)	23 (8,3)	53 (21,8)	12 (4,9)	103 (36,4)	0 (0) (SAE)	118 (25,5)	3 (0,65) (SAE)

\*Tilføjet af FU selvom hyppigheden ikke overstiger 10 % i nogen af studiearmene. i.o.: ikke oplyst.

### ***Infektioner og manifestationer***

Antallet af hændelser relateret til infektioner er generelt sammenligneligt mellem interventionsarmene i studierne. Dog bemærker fagudvalget, at der er let reduceret antal af øvre luftvejsinfektion hos patienter i behandling med PomBorDex.

### ***Gastrointestinale hændelser***

Blandt patienterne i behandling med PomBorDex oplevede 36,7 % forstoppelse eller obstipation, hvoraf 2,5 % var grad 3 og 4. Denne andel var let forhøjet sammenlignet med patienter i interventionsarmene i de øvrige studier. DaraLenDex er forbundet med en højere andel af diarré sammenlignet med de andre interventioner. For diarré af grad 3-4 er der ikke forskelle mellem DaraLenDex og PomBorDex.

### ***Hæmatologiske hændelser***

Hæmatologiske bivirkninger er en direkte konsekvens af behandlingens virkning og ses dermed generelt ofte hos patienter i behandling for knoglemarvskræft.

Generelt var der et stort antal hæmatologiske hændelser. 46,8 % og 36,7 % af patienterne i behandling med PomBorDex udviklede hhv. neutropeni (nedsat antal hvide blodlegemer) og trombocytopeni (nedsat antal blodplader). Til sammenligning udviklede kun 10,7 % af patienterne i BorDex-armen neutropeni, men 38,1 % af patienterne trombocytopeni. Det må derfor antages, at en hyppig bivirkning af tilføjelse af pomalidomid til BorDex er neutropeni, men ikke trombocytopeni.

Neutropeni øger risikoen for infektioner og indlæggelser, men kan afhjælpes med G-CSF-behandling (vækstfaktor) eller dosisjustering af pomalidomid eller lenalidomid, som især er forbundet med forekomst af neutropeni. Trombocytopeni øger risikoen for blødning og indlæggelser og kræver dosisreduktion eller transfusion. Trombocytopeni er især forbundet med behandling med bortezomib.

Fagudvalget lægger mest vægt på grad 3-4 bivirkninger, da grad 1 og 2 hæmatologiske bivirkninger ikke har behandlingsmæssige konsekvenser i form af dosisjustering eller behandlingsophør. Andelen, der oplever neutropeni grad 3-4 ved behandling med PomBorDex (41,7 %), er lavere end DaraLenDex (54,1 %), men højere end ved DaraBorDex (13,6 %) og CarDex (2,4 %). For trombocytopeni var forekomsten lavere for

PomBorDex (27,3 %) end for DaraBorDex (45,7 %), men højere end for DaraLenDex (13,8 %) og CarDex (8,9 %). Generelt er forekomsten af neutropeni og trombocytopeni væsentligt lavere ved behandling med CarDex, hvilket er i overensstemmelse med fagudvalgets erfaring.

#### *Neurologiske hændelser*

Perifer sensorisk neuropati (føleforstyrrelser, særligt i hænder og fødder) er en bivirkning, der især er forbundet med behandling med bortezomib. I overensstemmelse hermed optrådte perifer sensorisk neuropati ikke som en hyppig hændelse ved behandling med DaraLenDex. Perifer sensorisk neuropati optrådte hos 47,8 % af patienterne ved behandling med PomBorDex. Til sammenligning optrådte perifer sensorisk neuropati hos 49,8 % af patienterne, som modtog DaraBorDex, og hos hhv. 37,0 % (OPTIMISMM) og 38,0 % (CASTOR) af patienterne som modtog BorDex. Grad 3 og 4 perifer sensorisk neuropati forekom hos 8,3 % af patienterne under behandling med PomBorDex og hos 4,5 % og 1,3 % hos patienter i behandling med hhv. DaraBorDex og CarDex. Fagudvalget bemærker, at forekomsten af perifer sensorisk neuropati kan være forhøjet, når bortezomib gives intravenøst i forhold til subkutant. I OPTIMISMM havde 15 patienter (ca. 5 %) fået bortezomib intravenøst. I CASTOR blev bortezomib udelukkende administreret subkutant, og i ENDEAVOR fik 23 % intravenøst bortezomib i løbet af studiet. Den lidt højere andel af grad 3-4 perifer sensorisk neuropati kan dermed ikke entydigt tilskrives administrationsvejen af bortezomib.

#### *Kardiovaskulære hændelser*

Blandt de kardiovaskulære bivirkninger bemærker fagudvalget, at antallet af lungeembolier blandt patienter i behandling med PomBorDex er 4 %, sammenlignet med hhv. 0,41 %, 2,5 % og 2,2 % af patienterne i de resterende interventionsarme. Lungeemboli kan være alvorligt og kræver antikoagulationsbehandling.

Forekomsten af hypertension ser ud til at være lavere for PomBorDex end for de øvrige behandlinger. Fagudvalget vurderer, at der er en øget forekomst af ødemer, men bemærker at det kan være relateret til dexamethason, som gives hyppigere ved behandling med PomBorDex end de øvrige behandlinger.

#### *Generelle gener*

Af generelle gener oplevede 8,3 % af patienterne grad 3 og 4 træthed, hvilket var en let forhøjet andel sammenlignet med de resterende interventionsarme (4,9, 0,0 og 0,6 %). Træthed er en kendt bivirkning ved behandling med immunmodulerende stoffer. Trætheden kan eventuelt afhjælpes ved at tage tabletten om aftenen.

## 10 Andre overvejelser

Fagudvalget bemærker, at det kan have indflydelse på de efterfølgende behandlinger, hvis PomBorDex anbefales som mulig standardbehandling til patienter, der tidligere har modtaget mindst en behandling. Patienter, der i dag behandles med CarDex, vil efterfølgende kunne behandles med PomDex eller PomBorDex. Patienter, der vil blive behandlet med PomBorDex, vil efterfølgende kunne behandles med CarDex.

## 11 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

### 11.1 Fagudvalget vurdering – klinisk spørgsmål 1

Fagudvalget har vurderet PomBorDex sammenlignet med DaraBorDex og DaraLenDex til patienter, der tidligere har modtaget mindst én behandling, inklusive lenalidomid. To kritiske og to vigtige effektmål indgår i vurderingen.

#### *Sammenligningen med DaraBorDex*

Data på det første kritiske effektmål, *overlevelse*, var ikke modent, hvorfor data for PFS blev medtaget i vurderingen som et vigtigt effektmål. Den aggregerede værdi for de umodne effektestimater på overlevelse kunne ikke kategoriseres. For PFS kunne den foreløbige kategori for den absolutte effektforskel ikke kategoriseres. Den foreløbige værdi for den relative effektforskel var negativ, men da data for PFS ikke blev vurderet modent, bør den negative værdi for det relative effektestimater for PFS ikke veje tungt i den samlede vurdering. Den aggregerede værdi for effektmålet kan ikke kategoriseres.

På det andet kritiske effektmål, *behandlingsophør*, kunne den aggregerede værdi af PomBorDex ikke kategoriseres på grund af konfidensintervallernes bredde omkring de absolutte og relative effektestimater.

Den kvalitative gennemgang af bivirkninger er et vigtigt effektmål i vurderingen. Her lægger fagudvalget vægt på, at bivirkningsprofilen for PomBorDex er velkendt. De hæmatologiske bivirkninger er håndterbare i klinikken. Forekomsten af lungeembolier er muligvis forhøjet og forekomsten af hypertension muligvis lidt lavere. Af bivirkninger, der er særligt generende for patienten, fremhæves perifær sensorisk neuropati, hvor forekomsten er sammenlignelig med forekomsten ved behandling med DaraBorDex, men højere end forekomsten ved behandling med DaraLenDex. Forekomsten af træthed vurderes også at være lidt højere. Diarré af grad 3-4 forekommer i mindre grad end ved behandling med DaraLenDex. På denne baggrund vurderer fagudvalget, at PomBorDex er hverken mere eller mindre bivirkningstung end andre behandlingsregimer til denne patientgruppe.

På det vigtige effektmål *livskvalitet* kunne den aggregerede værdi af PomBorDex ikke kategoriseres, da datagrundlaget ikke muliggjorde en sammenligning. Det manglende datagrundlag tæller hverken positivt eller negativt, da ingen af lægemidlerne i studierne har vist forskelle i livskvalitet overfor den fælles komparator (BorDex).

Der er ikke for nogen af effektmålene vist en positiv værdi af PomBorDex, hvorimod der for det vigtige effektmål *PFS* er vist en negativ værdi på den relative effektforskel, omend usikkerheden på effektestimateret er stor.

Fagudvalget bemærker desuden, at PomBorDex indbefatter behandling med bortezomib indtil progression, hvorimod behandlingen med bortezomib stoppes efter 9 serier ved behandling med DaraBorDex. Den kontinuerede behandling med bortezomib er en belastning for patienten, hvilket kan have en negativ betydning for patientens livskvalitet i form af flere bivirkninger og samt flere hospitalsbesøg.

Samlet set vurderer fagudvalget, at værdien af PomBorDex **ikke kan kategoriseres**. Fagudvalget vurderer dog på baggrund af effektestimaterne fra de indirekte analyser, at det tyder på, at PomBorDex er et dårligere behandlingsalternativ, hvad angår overlevelse, PFS og behandlingsophør.

Evidens kvalitet vurderes at være **meget lav**.

### *Sammenligningen med DaraLenDex*

Sammenligningen med DaraLenDex er narrativ. Fagudvalget vurderer, at det er vanskeligt at foretage en vurdering af sammenligningen mellem PomBorDex og DaraLenDex, da studiepopulationerne er forskellige.

Den samlede værdi **kan ikke kategoriseres**. Fagudvalget vurderer dog på baggrund af de absolutte effektestimater fra studierne OPTIMISMM og POLLUX, at DaraLenDex ser ud til at være bedre end PomBorDex.

Evidens kvalitet kan ikke vurderes.

### 11.2 Fagudvalget vurdering – klinisk spørgsmål 2

For effektmålet *overlevelse* baseres vurderingen på PFS, da der her findes data for de lenalidomidrefraktære patienter. De foreløbige og den aggregerede værdi kan ikke kategoriseres, da konfidensintervallerne er for brede. Med forbehold for datamodenheden bemærker fagudvalget dog, at den nedre grænse i konfidensintervallet (0,98) kun akkurat krydser 1 og derfor tyder på, at PomBorDex for dette effektmål er et dårligere behandlingsalternativ end DaraBorDex.

Vurderingen af de øvrige effektmål er den samme som for klinisk spørgsmål 1, omend overførbareheden til de lenalidomidrefraktære patienter gør vurderingen mere usikker.

Samlet set vurderer fagudvalget, at værdien af PomBorDex sammenlignet med DaraBorDex **ikke kan kategoriseres**. Fagudvalget vurderer dog på baggrund af effektestimaterne fra de indirekte analyser, at det tyder på, at PomBorDex er et dårligere behandlingsalternativ.

Evidens kvalitet vurderes at være **meget lav**.

### 11.3 Fagudvalgets vurdering – klinisk spørgsmål 3

Vurderingen af det kritiske effektmål *overlevelse* baserer sig på en indirekte analyse mellem ITT-populationen i OPTIMISMM, hvor 60 % har fået 2 eller flere behandlinger og subgruppen i ENDEAVOR, som alle har fået 2 eller flere forudgående behandlinger. De foreløbige og aggregerede værdier kan ikke kategoriseres, da konfidensintervallerne er for brede. Da data for overlevelse er umodent, inddrages data for PFS. Her findes effektestimater for subgruppen i OPTIMISMM, der har modtaget mere end en behandling og subgrupperne i ENDEAVOR, der har fået to eller flere behandlinger inklusive lenalidomid. De foreløbige og aggregerede værdier kan ikke kategoriseres. Fagudvalget bemærker, at punkttestimaterne alle ligger i nærheden af 1, og at datagrundlaget for effektmålet overlevelse ikke giver grundlag for at vælge det ene fremfor det andet, baseret på effektestimaterne.

For det andet kritiske effektmål *behandlingsophør* er vurderingen baseret på en indirekte sammenligning mellem ITT-populationen i OPTIMISMM og populationen i ENDEAVOR, der tidligere har modtaget to eller flere behandlinger. De foreløbige og aggregerede værdier kan ikke kategoriseres, men fagudvalget vurderer, at behandlingsophøret ved behandling med PomBorDex tyder på at være højere og kan være forbundet med pomalidomid.

På de vigtige effektmål livskvalitet var der ikke data, der muliggjorde en sammenligning.

I forhold til den kvalitative gennemgang af bivirkninger vurderer fagudvalget ikke, at bivirkningsprofilerne for PomBorDex og CarDex giver anledning til at vælge den ene fremfor den anden. Valget af behandling afhænger dermed af patientens komorbiditet og tidligere bivirkninger.

Samlet set vurderer fagudvalget, at værdien af PomBorDex sammenlignet med CarDex **ikke kan kategoriseres**, men at PomBorDex ikke er et dårligere behandlingsalternativ, hvad angår effekt og sikkerhedsprofil. Fagudvalget vurderer, at PomBorDex og CarDex er ligeværdige behandlingsalternativer.

Behandlingsvalget mellem de to bør tage udgangspunkt i en vurdering af patienternes komorbiditet og bivirkningshistorik.

Evidens kvalitet vurderes at være **meget lav**.

## 12 Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason (PomBorDex) er sammenlignet med komparatorene daratumumab i kombination med bortezomib og dexamethason (DaraBorDex), daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason (DaraLenDex) og carfilzomib i kombination med dexamethason (CarDex) i tre kliniske spørgsmål.

- Værdien af PomBorDex **kan ikke kategoriseres** sammenlignet med DaraBorDex og DaraLenDex til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget mindst én tidligere behandling, inklusive lenalidomid. Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.
- Værdien af PomBorDex **kan ikke kategoriseres** sammenlignet med DaraBorDex til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget mindst én tidligere behandling og er refraktære overfor lenalidomid. Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.
- Værdien af PomBorDex **kan ikke kategoriseres** sammenlignet med CarDex til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget mindst to tidligere behandlinger. Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.

På baggrund af sammenligningen af de absolutte effektestimater fra studierne ser PomBorDex samlet set ud til at være et dårligere behandlingsalternativ end DaraLenDex og DaraBorDex. PomBorDex ser ud til at være et ligeværdigt behandlingsalternativ sammenlignet med CarDex og bør på linje med CarDex anvendes efter DaraBorDex og DaraLenDex eller tidligere, hvis daratumumab er kontraindiceret.

Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.

## 13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Fagudvalget indplacerer PomBorDex som en behandlingsmulighed til patienter, der tidligere har modtaget mindst én behandling, men som et behandlingsvalg der på linje med CarDex bør anvendes efter DaraLenDex og DaraBorDex. Det vil typisk være patienter som ved første relaps er behandlet med enten DaraLenDex eller DaraBorDex, og som oplever et nyt behandlingsbehov. Fagudvalget vurderer, at PomBorDex og CarDex er ligeværdige behandlingsalternativer.

## 14 Referencer

1. Dansk Myelomatose Studiegroupe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2017. 2017;[Danish]. Tilgængelig fra: [www.myeloma.dk](http://www.myeloma.dk)
2. Dansk Myelomatose Studiegroupe. Dansk Myelomatose Database [internet]. [citeret 10. oktober 2017]. Tilgængelig fra: <http://www.myeloma.dk>
3. Komarova NL, Boland CR. Cancer: calculated treatment. *Nature*. 2013;499(7458):291–2.
4. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose) [internet]. København; 2019. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/11376/baggrund-for-medicinraadets-behandlingsvejledning-vedr-knoglemarvskraeft-myelomatose-vers-10.pdf>
5. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2019;20(6):781–94. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31097405>
6. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [internet]. 2016;375(14):1319–31. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27705267>
7. 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>
8. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [internet]. 2016;375(8):754–66. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27557302>
9. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica* [internet]. 2018;103(12):2079–87. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30237264>
10. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* [internet]. 2016;17(1):27–38. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26671818>
11. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng W-J, 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28843768>
12. Moreau P, Joshua D, Chng W-J, Palumbo A, Goldschmidt H, Hájek R, et al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia* [internet]. 2017;31(1):115–22. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27491641>
13. Orlowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Ludwig H, Oriol A, Chng WJ, et al. Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [internet]. 2019;19(8):522-530.e1. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31160237>



14. Ludwig H, Moreau P, Dimopoulos MA, Mateos M-V, Kaiser M, Hajek R, et al. Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J* [internet]. 2019;9(3):23. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30796199>

## 15 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 Klokke Madsen (projektdeltager) Anette Prior Gjesing (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistisk chefkonsulent) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

## 16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23. oktober 2019	Godkendt af Medicinrådet.

## 17 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

### 17.1 Cochrane Risk of Bias

#### 17.1.1 OPTIMISMM

Richardson et al., 2019. (NCT01734928).

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Elaboration</b>
Risk of bias arising from the randomization process	<b>Low</b>	<i>...using a validated interactive response technology system. Randomisation was done using a permuted blocked design with a block size of four, stratified according to age (<math>\leq 75</math> years vs <math>&gt; 75</math> years), number of previous regimens (1 vs <math>&gt; 1</math>), and the concentration of <math>\beta 2</math> microglobulin at screening (<math>&lt; 3,5</math> mg/L vs 3,5–5,5 mg/L vs <math>&gt; 5,5</math> mg/L)..</i>
<b>Risk of bias due to deviations from the intended interventions</b>		
Effect of assignment to intervention	<b>Some concerns</b>	<i>Because the trial was open label, study centre personnel and enrolled patients were not masked to treatment assignment. The funder of the study was unaware of aggregate treatment assignments in the statistical analyses and treatment-level analysis results.</i> Comment: not known whether participants chose to seek non-protocol interventions based on known assigned treatment.
Missing outcome data	<b>Some concerns</b>	<i>Primary, secondary, and prespecified exploratory analyses were done in the intention-to-treat population, which included all patients who were randomly assigned. Safety assessments were done in the safety population, which included all patients who received at least one dose of study medication.</i> Comment: no details about analysis plan (imputation). Only 80 % of participants reported QoL data.
Risk of bias in measurement of the outcome	<b>Some concerns</b>	<i>Myeloma response and progression were assessed by an independent review adjudication committee (IRAC) according to IMWG criteria.<sup>23</sup> IRAC reviewers were masked to treatment assignment, demographic information, study site, and investigator assessment. Safety and efficacy data were monitored by an independent data monitoring committee (IDMC), who reviewed unmasked data at predetermined times throughout the trial.</i> Comment: For OS and PFS there is low risk of bias. For adverse events there are some concerns for risk of bias. For QoL and drop-out due to adverse reactions, there are high risk of bias. This is supported by the difference in proportion of drop-out due to adverse events which are higher for BorDex (49) vs. PomBorDex (30) – when you would think it was the other way around.
Risk of bias in selection of the reported result	<b>Low</b>	Clinicaltrials.gov: PFS, OS, ORR, DoR, Adverse events Comment: HRQOL as exploratory outcome, measured on day 1 in each cycle and at end of treatment. Baseline scores reported, but no changes or follow-up scores. It is reported: <i>Scores were maintained over time for both treatment groups, with no statistically significant or clinically meaningful differences recorded between treatments at any cycle.</i> No reason to assume that the analysis plan was not followed for the reported outcomes.
<b>Overall risk of bias</b>	<b>Some concerns</b>	The overall risk of bias is judged to be of some concern. There are some concerns due to the open-label design and uncertainty about the analysis plan. Even though for the critical outcome OS, the risk of bias is low, there may have been an effect of treatment assignment on the critical outcome, drop-out due to adverse events. This is supported by the uneven distribution across groups, where there are fewer drop-outs due to adverse events in the group that receives three drugs compared to the two-drug combination.

Fagudvalget bemærker at:

- *The funder contributed to study design, data collection, data analysis, and data interpretation, and funded a professional medical writer to assist with preparation of the report.*

### 17.1.2 CASTOR

Palumbo et al., 2016 og Spencer 2018. (NCT02136134).

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Elaboration</b>
Risk of bias arising from the randomization process	<b>Some concerns</b>	<i>Randomization was stratified according to International Staging System (ISS) disease stage at the time of screening (stage I, II, or III, with higher stages indicating more severe disease; definitions are provided in the Supplementary Appendix), the number of previous lines of therapy (1 vs. 2 or 3 vs. &gt;3), and previous treatment with bortezomib (no vs. yes).</i> Comment: no information about randomization sequence and allocation concealment. However, there seems to be no serious baseline imbalances.
<b>Risk of bias due to deviations from the intended interventions</b>		
Effect of assignment to intervention	<b>Some concerns</b>	<i>Open-label study.</i> Comment: Not known whether participants chose to seek non-protocol interventions based on known assigned treatment.
Missing outcome data	<b>Some concerns</b>	<i>Unless specified otherwise, no data imputation will be applied for missing safety and efficacy evaluations.</i> Comment: No information about missing data (suppl. not available from NEJM). ITT and safety population used. Higher dropout rate in the control group (BorDex: 43,9 %) than in the daratumumab group (DaraBorDex: 30,5 %).
Risk of bias in measurement of the outcome	<b>Some concerns</b>	<i>An independent data and safety monitoring committee periodically reviewed the safety data.</i> <i>Protocol: An IDMC, consisting of 2 clinicians and 1 statistician, will be established to review efficacy and safety results at the planned interim analyses.</i> Comment: For PFS and adverse events there are some concerns for risk of bias. For drop-out due to adverse reactions, there are high risk of bias. This is supported by the difference in proportion of drop-out due to adverse events which are higher for BorDex (9,7 %) vs. DaraBorDex (7,8 %) – when you would think it was the other way around.
Risk of bias in selection of the reported result	<b>Some concerns</b>	<i>The sponsor and investigators were jointly responsible for the trial design and the statistical analysis plan,</i> <i>Representatives of the sponsor who were involved in data collection and analyses.</i> <i>Protocol: Statistical analysis will be done by the sponsor or under the authority of the sponsor.</i> Comment: As the sponsor is responsible for the statistical analysis, there is a risk of bias in the reported results. However, there is no evidence that the analysis plan was not followed for the reported outcomes. Overall survival was not reported as data were not mature at interim – and after interim analysis, the control group was offered daratumumab. Therefore OS data will not be available at any timepoint.
<b>Overall risk of bias</b>	<b>High</b>	The overall risk of bias is judged to be high. There are some concerns due to the open-label design and uncertainty about the involvement of the sponsor in most aspects of the conduct of the trial. There may have been an effect of treatment assignment on the critical outcome, drop-out due to adverse events. This is supported by the uneven distribution across groups, where there are fewer drop-outs due to adverse events in the group that receives three drugs compared to the two-drug combination.

### 17.1.3 POLLUX

Dimopoulos et al., 2016 og 2018. (NCT02076009).

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	<b>Low</b>	Protocol: <i>Central randomization will be implemented in this study. Subjects will be randomly assigned to 1 of 2 treatment groups based on a computer-generated randomization schedule prepared before the study by or under the supervision of the sponsor. The randomization will be balanced by using randomly permuted blocks and will be stratified by ISS (I, II, or III) at screening, number of prior lines of therapy (1 vs. 2 or 3 vs. &gt;3), and prior lenalidomide treatment (no vs. yes). The interactive web response system (IWRS) will assign a unique treatment code, which will dictate the treatment assignment and matching study treatment kit for the subject. The requestor must use his or her own user identification and personal identification number when contacting the IWRS, and will then give the relevant subject details to uniquely identify the subject.</i>
<b>Risk of bias due to deviations from the intended interventions</b>		
Effect of assignment to intervention	<b>Some concerns</b>	<i>Open-label study.</i> Comment: not known whether participants chose to seek non-protocol interventions based on known assigned treatment.
Missing outcome data	<b>Low</b>	Protokol: <i>Analysis of PFS and OS will be based on the ITT population. ... the number and percentage of subjects who had a PFS/OS event or were censored will be reported. The Kaplan-Meier PFS curve will also be plotted by treatment group.</i> <i>Safety population: is defined as subjects who have received at least 1 administration of any study treatment (partial or complete). This population will be used for all safety analyses. The safety analyses grouping will be according to treatment actually received.</i> <i>There is no imputation planned for missing efficacy endpoint values.</i>
Risk of bias in measurement of the outcome	<b>Some concerns</b>	<i>An independent data and safety monitoring committee was established to periodically review unblinded efficacy and safety data.</i> Comment: For OS and PFS there is low risk of bias. For adverse reactions there are some concerns for risk of bias. For drop-out due to adverse reactions, there is high risk of bias.
Risk of bias in selection of the reported result	<b>Low</b>	Predefined outcomes are reported: PFS, OS, Response (CR, VGPR, PR, MR, SD, PD, TTR, Duration of Response) Comment: Quality of life was defined as an outcome in the protocol, but not reported in this article. No reason to assume that the analysis plan was not followed for the reported outcomes.
<b>Overall risk of bias</b>	<b>Low</b>	The overall risk of bias is judged low even though there are some concerns and the study is unblinded. However, for the critical outcome OS, the risk of bias is low and for the critical outcome, drop-out due to adverse events, there is no clear indication of in which direction the risk of bias will affect the outcome.

Fagudvalget bemærker at:

- *The investigators and the sponsor (Janssen Research and Development) were responsible for the trial design and statistical analysis. Data were collected by the investigators and associated research teams and were compiled and maintained by the sponsor. All the investigators had access to the data on request and were not restricted by confidentiality agreements. Professional medical writers prepared the manuscript and were funded by the sponsor.*
- En stor del af medforfatterne har økonomiske interessekonflikter.

#### 17.1.4 ENDEAVOR

Dimopoulos et al., 2016 og 2017 og Chang 2017. (NCT01568866).

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Elaboration</b>
Risk of bias arising from the randomization process	<b>Low</b>	<i>Randomisation was stratified by baseline factors (ISS I vs II–III, previous lines of treatment (1 vs 2–3), previous proteasome inhibitor therapy (yes vs no), and planned route of bortezomib administration if assigned to the bortezomib group (intravenous vs subcutaneous)). Within each stratum, patients were randomly assigned to treatment by use of a blocked randomisation design in blocks of four. An interactive voice and web response system was used to randomly assign patients to treatment groups.</i>
<b>Risk of bias due to deviations from the intended interventions</b>		
Effect of assignment to intervention	<b>Some concerns</b>	<i>Because of the different dosing schedules, the study was designed as an open-label study; therefore neither patients nor providers were masked to assigned treatment. Comment: not known whether participants chose to seek non-protocol interventions based on known assigned treatment.</i>
Missing outcome data	<b>Low</b>	<i>The primary endpoint was progression-free survival in the intention-to-treat population. All participants who received at least one dose of study drug were included in the safety analyses. Survival status was not assessable in patients who were lost to follow-up or withdrew consent for follow-up; in these cases, we censored survival data at the patient's date of last contact. Participants with no baseline disease assessments, starting a new anticancer therapy before documentation of disease progression or death, death or disease progression immediately after more than 1 consecutively missed disease assessment visit, or alive without documentation of disease progression before the data cut-off date were censored (clintrials). Comment: Balanced drop-out rate between study arms. Fewer participants have reported QoL data in the BorDex arm, which can cause risk of bias in an unblinded study.</i>
Risk of bias in measurement of the outcome	<b>Some concerns</b>	<i>Potential bias in the assessment of the primary endpoint (PFS) was mitigated by use of an independent review committee that was masked to treatment allocation. The funder remained masked to survival results during the study, and the success of masking was not assessed. Comment: For OS and PFS there is low risk of bias. For adverse reactions and drop-out due to adverse reactions, there is high risk of bias.</i>
Risk of bias in selection of the reported result	<b>Low</b>	<i>Predefined outcomes are reported (some only at <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>). In the publication (2017): PFS, Overall Survival, Overall Response, Duration of Response, Percentage of Participants With <math>\geq</math> Grade 2 Peripheral Neuropathy, Safety. No reason to assume that the analysis plan was not followed.</i>
<b>Overall risk of bias</b>	<b>Low</b>	<i>The overall risk of bias is judged low even though there are some concerns and the study is unblinded. However, for the critical outcome OS, the risk of bias is low and for the critical outcome, drop-out due to adverse events, there is no clear indication of in which direction the risk of bias will affect the outcome. There is missing data for QoL in the comparator group, however as QoL is an important outcome, the risk of bias for this domain will not affect the overall risk of bias judgement.</i>

Fagudvalget bemærker at:

- *The funder collaborated with the authors in the interpretation of the data.*
- En stor del af medforfatterne har økonomiske interessekonflikter.

## 17.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten

### 17.2.1 Klinisk spørgsmål 1

PomBorDex vs. DaraBorDex til patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget mindst én tidligere behandling, inklusive lenalidomid.

#### GRADE-profil PomBorDex vs. BorDex (OPTIMISMM)

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	lenalidomid	komparator	Relativ [95 % CI]	Absolut		
Overlevelse, median (måneder)												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	281	278	HR: 0,91 (0,70-1,18)		⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
PFS, median (måneder)												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	281	278	HR: 0,61 (0,49-0,77)		⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Behandlingsophør på grund af uønskede hændelser												
1	randomised trials	serious <sup>c</sup>	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	80/278 (28,8 %)	51/270 (18,9 %)	HR: 1,52 (1,12-2,07)		⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Livskvalitet												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
<i>CI: Confidence interval; HR: Hazard ration; RR: Risk ratio</i> <i>a. Der er kun data fra ét studie. Derfor nedgraderes ét niveau for inkonsistens.</i> <i>b. Der er et bredt konfidensinterval på HR for overlevelse. Derfor nedgraderes ét niveau for unøjagtighed.</i> <i>c. Studiet er ublindat, hvilket kan påvirke andelen, der ophører behandlingen på grund af bivirkninger, hvorfor der er nedgraderet ét niveau på grund af risiko for bias.</i>												



**GRADE-profil DaraBorDex vs. BorDex (CASTOR)**

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	lenalidomid	komparator	Relativ [95 % CI]	Absolut		
Overlevelse, median (måneder)												
1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	251	247	HR: 0,77 (0,47-1,26)		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
PFS, median (måneder)												
1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	not serious	none	89	120	HR: 0,38 (0,26-0,56)		⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Behandlingsophør på grund af uønskede hændelser												
1	randomised trials	Very serious <sup>d</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>e</sup>	none	25/243 (10,3 %)	23/237 (9,7 %)	RR:1,06 (0,62-1,81)		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Livskvalitet												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
<p><i>CI: Confidence interval; HR: Hazard ration; RR: Risk ratio</i></p> <p><i>a. Studiet er ublindat, hvilket dog ikke forventes at påvirke overlevelsen. Der var ingen information om randomiseringen, dog ser baselinekarakteristika ud til at være velbalanceret mellem de 2 arme. Sponsor var involveret i alle aspekter af studiet inkl. analyseplan og databearbejdning. Derfor er der nedgraderet ét niveau for risiko for bias.</i></p> <p><i>b. Der er kun data fra ét studie. Derfor nedgraderes der ét niveau for inkonsistens.</i></p> <p><i>c. Der er et bredt konfidensinterval på HR for overlevelse i dette studie, hvilket omfatter forskellige konklusioner. Derfor er der nedgraderet ét niveau for unøjagtighed.</i></p> <p><i>d: Studiet er ublindat, hvilket kan påvirke andelen af patienter, der ophører behandlingen pga. uønskede hændelser. Der var ingen information om randomiseringen, dog ser baselinekarakteristika ud til at være velbalanceret mellem de 2 arme. Sponsor var involveret i alle aspekter af studiet inkl. analyseplan og databearbejdning. Derfor er der nedgraderet 2 niveauer for risiko for bias.</i></p> <p><i>e: Der er et bredt konfidensinterval på RR for behandlingsophør i dette studie, hvilket omfatter forskellige konklusioner. Derfor er der nedgraderet ét niveau for unøjagtighed.</i></p>												

### 17.2.2 Klinisk spørgsmål 2

PomBorDex vs. DaraBorDex til patienter med knoglemarvskræft, som er refraktære overfor lenalidomid, og som har modtaget mindst én tidligere behandling?

#### GRADE-profil PomBorDex vs. BorDex (OPTIMISMM)

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	lenalidomid	komparator	Relativ [95 % CI]	Absolut		
Overlevelse, median (måneder)												
												CRITICAL
PFS, median (måneder)												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	200	191	HR:0,65 (0,50-0,84)		⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Behandlingsophør på grund af uønskede hændelser												
1	randomised trials	serious <sup>b</sup>	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	80/278 (28,8 %)	51/270 (18,9 %)	RR: 1,52 (1,12-2,07)		⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Livskvalitet												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
<i>CI: Confidence interval; HR: Hazard ration; RR: Risk ratio</i> <i>a. Der er kun data fra ét studie. Derfor nedgraderes ét niveau for inkonsistens.</i> <i>b. Studiet er ublindet, hvilket kan påvirke andelen, der ophører behandlingen på grund af bivirkninger. Derfor er der nedgraderet ét niveau på grund af risiko for bias.</i>												

**GRADE-profil DaraBorDex vs. BorDex (CASTOR)**

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	lenalidomid	komparator	Relativ [95 % CI]	Absolut		
Overlevelse, median (måneder)												
												CRITICAL
PFS, median (måneder)												
1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	not serious	none	45	60	0,36 (0,21-0,63)		⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Behandlingsophør på grund af uønskede hændelser												
1	randomised trials	very serious <sup>c</sup>	serious <sup>b</sup>	serious <sup>d</sup>	serious <sup>e</sup>	none	25/243 (10,3 %)	23/237 (9,7 %)	RR:1,06 (0,62-1,81)		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Livskvalitet												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
<p><i>CI: Confidence interval; HR: Hazard ration; RR: Risk ratio</i></p> <p><i>a. Studiet er ublindat, hvilket dog ikke forventes at påvirke overlevelsen. Der var ingen information om randomiseringen, dog ser baselinekarakteristika ud til at være velbalanceret mellem de 2 arme. Sponsor var involveret i alle aspekter af studiet inkl. analyseplan og databearbejdning. Derfor er der nedgraderet ét niveau for risiko for bias.</i></p> <p><i>b. Der er kun data fra ét studie. Derfor nedgraderes der ét niveau for inkonsistens.</i></p> <p><i>c. Studiet er ublindat, hvilket kan påvirke andelen af patienter, der ophører behandlingen pga. uønskede hændelser. Der var ingen information om randomiseringen, dog ser baselinekarakteristika ud til at være velbalanceret mellem de 2 arme. Sponsor var involveret i alle aspekter af studiet inkl. analyseplan og databearbejdning. Derfor er der nedgraderet 2 niveauer for risiko for bias.</i></p> <p><i>d. Der er et bredt konfidensinterval på RR for behandlingsophør i dette studie, hvilket omfatter forskellige konklusioner. Derfor er der nedgraderet ét niveau for unøjagtighed.</i></p> <p><i>e. Studiepopulationen (ITT) adskiller sig fra den population, som indgår i det kliniske spørgsmål i forhold til andelen af lenalidomidrefraktære patienter. Derfor nedgraderes 1 niveau.</i></p>												

### 17.2.3 Klinisk spørgsmål 3

*PomBorDex vs. CarDex til patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget mindst to tidligere behandlinger?*

#### GRADE-profil PomBorDex vs. BorDex (OPTIMISMM)

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	lenalidomid	komparator	Relativ [95 % CI]	Absolut		
Overlevelse, median (måneder)												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	281	278	HR:0,91 (0,70-1,18)		⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
PFS, median (måneder)												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	170	163	HR: 0,63 (0,48-0,83)		⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Behandlingsophør på grund af uønskede hændelser												
1	randomised trials	serious <sup>c</sup>	serious <sup>a</sup>	serious	not serious	none	80/278 (28,8 %)	51/270 (18,9 %)	HR: 1,52 (1,12-2,07)		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Livskvalitet												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
<p><i>CI: Confidence interval; HR: Hazard ration; RR: Risk ratio</i></p> <p><i>a. Der er kun data fra ét studie. Derfor nedgraderes ét niveau for inkonsistens.</i></p> <p><i>b. Usikkerheden på medianoverlevelser er stor: 40,5 (29,8-ikke opnået). Derfor nedgraderes ét niveau for unøjagtighed.</i></p> <p><i>c. Studiet er ublindet, hvilket kan påvirke andelen, der ophører behandlingen på grund af bivirkninger. Derfor er der nedgraderet ét niveau på grund af risiko for bias.</i></p> <p><i>d. Studiepopulationen adskiller sig fra populationen til det kliniske spørgsmål. Derfor nedgraderes ét niveau for indirekthed.</i></p>												

**GRADE-profil CarDex vs. BorDex (ENDEAVOR)**

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	lenalidomid	komparator	Relativ [95 % CI]	Absolut		
Overlevelse, median (måneder)												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	none	233	236	HR: 0,75 (0,59 – 0,96)		⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
PFS, median (måneder)												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	126	132	HR: 0,86 (0,57-1,32)		⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Behandlingsophør på grund af uønskede hændelser												
1	randomised trials	serious <sup>d</sup>	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>e</sup>	none	52/231 (22,5 %)	53/229 (23,1 %)	RR: 1,57 (0,99-2,47)		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Livskvalitet												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
<p>CI: Confidence interval; HR: Hazard ration; RR: Risk ratio</p> <p>a. Der er kun data fra ét studie. Derfor nedgraderes ét niveau for inkonsistens.</p> <p>b. Patientpopulationen adskiller sig fra populationen defineret i det kliniske spørgsmål, idet kun 38 % tidligere er behandlede med lenalidomid, og kun 50 % tidligere har modtaget 2-3 behandlinger.</p> <p>c. Der er et bredt konfidensinterval på HR for PFS i dette studie, hvilket omfatter forskellige konklusioner.</p> <p>d. Studiet er ublindat, hvilket kan påvirke andelen, der ophører behandlingen på grund af bivirkninger. Derfor er der nedgraderet ét niveau på grund af risiko for bias.</p> <p>e. Der er et bredt konfidensinterval på RR for behandlingsophør i dette studie, hvilket omfatter forskellige konklusioner.</p>												