

Medicinrådets protokol
for vurdering af
daratumumab i
kombination med
bortezomib, melphalan
og prednison til
behandling af
nydiagnosticerede
patienter med
knoglemarvskræft
(myelomatose)

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

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	3. februar 2020
Ikrafttrædelsesdato	4. februar 2020
Dokumentnummer	70738
Versionsnummer	2.0

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 4. februar 2020

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål.....	5
4	Baggrund.....	5
4.1	Nuværende behandling	5
4.2	Daratumumab til nydiagnosticerede patienter	6
5	Kliniske spørgsmål	6
5.1	Klinisk spørgsmål 1	6
5.2	Valg af effektmål	8
6	Litteratursøgning.....	11
7	Databehandling og analyse	11
8	Andre overvejelser	13
9	Referencer	14
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	15
11	Bilag 1: søgestrategi	16
12	Versionslog	19

1 Lægemiddelinformationer

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

2 Forkortelser

ARR	Absolut risikoreduktion
BorLenDex	Lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason
CI	Konfidensinterval
CR	Komplet respons
D-VMP	Daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EPAR	<i>European public assessment report</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>
HDT/STS	Højdosis kemoterapi med stamcellestøtte
HR	<i>Hazard ratio</i>
MRD	<i>Minimal residual disease</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
ORR	<i>Overall response rate</i>
OS	<i>Overall survival</i> (samlet overlevelse)
PFS	<i>Progression free survival</i> (progressionsfri overlevelse)
QLQ-C30	<i>Quality of life questionnaire</i>
RR	Relativ risiko
SMD	<i>Standardized mean difference</i>
SPM	Sekundær primær malignitet

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison (D-VMP) som mulig standardbehandling til nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft (myelomatose), som ikke er egnede til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. I protokollen defineres de populationer, komparatorer og effektmål, der skal indsendes data for i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende D-VMP, modtaget den 5. august 2018.

Version 1.0 af protokollen blev godkendt den 18. september 2018. Ansøger valgte efterfølgende at udskyde indsendelse af deres endelige ansøgning. Denne version 2.0 af protokollen er opdateret efter Medicinrådets metoder pr. 1. januar 2019 samt en ny foreløbig ansøgning, modtaget den 13. december 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af D-VMP sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem D-VMP og standardbehandlingen af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1 **Fejl! Henvissningskilde ikke fundet.**). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

4 Baggrund

Knoglemarvskræft er en uhelbredelig, livstruende og livsforkortende, men behandlingsfølsom hæmatologisk kræftsygdom. Sygdommen skyldes, at en type af hvide blodlegemer (plasmaceller) i knoglemarven ændrer karakter og herved bliver ondartede. Patienten kan på grund af nedsat funktion af knoglemarven opleve symptomer på svækket immunforsvar som infektioner og på blodmangel, 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 knoglemarvskræft kan der påvises et protein i blod og urin, som kaldes M-komponent. M-komponenten dannes af de ondartede plasmaceller 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 næsthypigste 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. 20 % af de nydiagnosticerede patienter er ikke behandlingskrævende ved diagnosetidspunktet, og der er således ca. 360 patienter årligt, der skal have deres første behandling [2].

4.1 Nuværende behandling

Behandling af knoglemarvskræft varetages af de hæmatologiske afdelinger. Den medicinske behandling består ofte af flere lægemidler i kombination, da kræftcellerne på den måde angribes 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 og bedst mulig livskvalitet.

Nydiagnosticerede patienter inddeles overordnet i to patientgrupper, efter hvorvidt de er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT/STS) eller ej. Dette afgøres på baggrund af almentilstand og komorbiditet (om patienten har andre sygdomme). Patienter med knoglemarvskræft, som er yngre end 65-70

år og uden betydende komorbiditet, behandles med HDT/STS, såfremt de ønsker det. Denne behandling er internationalt anerkendt som det bedste valg uden ligeværdige alternativer [4–6].

Patienter med behandlingskrævende knoglemarvskræft, som ikke er kandidater til HDT/STS, tilbydes andre medicinske kombinationsbehandlinger [7]. Den patientpopulation udgør ca. 240 patienter årligt, svarende til ca. 2/3 af de behandlingskrævende nydiagnosticerede. Blandt de nuværende behandlingsmuligheder anvendes oftest en kombination af enten bortezomib, lenalidomid og dexamethason (BorLenDex), bortezomib, melphalan og prednison (BorMelPred) eller lenalidomid og dexamethason (LenDex) [8]. Patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS, har en medianoverlevelse på ca. 3 år og en median progressionsfri overlevelse på ca. 18 måneder [2].

De patienter, der behandles med HDT/STS, har med en medianoverlevelse på 7 år en væsentlig bedre prognose end de, der ikke er kandidater til denne behandling. Den samlede medianoverlevelse for hele gruppen af patienter med knoglemarvskræft er 5 år. Den mediane overlevelse i baggrundsbefolkningen er for 60-årige ca. 24 år og for 70-årige ca. 16 år, baseret på beregninger af estimer fra Danmarks Statistik, www.dst.dk.

4.2 Daratumumab til nydiagnosticerede patienter

Daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison (DaraBorMelPred) til nydiagnosticerede patienter, som ikke er kandidater til HDT/STS, doseres som følger i serier a 6 uger:

- Daratumumab 16 mg pr. kg i.v. ugentligt i serie 1, hver tredje uge i serie 2-9 og hver fjerde uge fra serie 10 og frem til progression
- Bortezomib 1,3 mg pr. m² s.c. 2 gange ugentligt i uge 1, 2, 4 og 5 i serie 1 og én gang ugentligt i uge 1, 2, 4 og 5 i serie 2-9
- Melphalan 9 mg pr. m² p.o. på dag 1-4 i serie 1-9
- Prednison 60 mg pr. m² p.o. på dag 2-4 i serie 1-9
- Desuden dexamethason 20 mg p.o. eller i.v. på dag 1 i serie 1-9.

Daratumumab har desuden følgende EMA-godkendte indikationer [9]:

- som monoterapi til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær knoglemarvskræft, som tidligere har fået behandling med en proteasomhæmmer og et immunmodulerende middel, og som har vist sygdomsprogression under den sidste behandling.
- i kombination med lenalidomid og dexamethason eller bortezomib og dexamethason til behandling af voksne patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har fået mindst én behandling.
- i kombination med lenalidomid og dexamethason til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft, som ikke er kandidater til autolog stamcelletransplantation.

5 Kliniske spørgsmål

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er værdien af daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison samt efterfølgende som vedligeholdelsesbehandling, sammenlignet med nuværende standardbehandling til voksne patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft, som ikke er egnede til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte?

Population

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

Intervention

Daratumumab kombineret med bortezomib, melphalan og prednison samt efterfølgende vedligeholdelsesbehandling indtil progression eller intolerance.

I op til ni serier a 6 uger:

- Bortezomib 1,3 mg/m² s.c. to gange ugentligt i uge 1, 2, 4 og 5 (serie 1) og en gang ugentligt i uge 1, 2, 4 og 5 (serie 2 til 9)
- Melphalan 9 mg pr. m² p.o. dagligt på dag 1 til 4 i hver cyklus
- Prednison 60 mg pr. m² p.o. dagligt på dag 1 til 4 i hver cyklus
- Daratumumab 16 mg pr. kg i.v. suppleret med intravenøs eller oral dexamethason (20 mg til håndtering af de infusionsrelaterede reaktioner) ugentligt i cyklus 1, hver tredje uge i cyklus 2-9

Dernæst indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet:

- Daratumumab 16 mg pr. kg i.v. suppleret med intravenøs eller oral dexamethason (20 mg til håndtering af de infusionsrelaterede reaktioner) hver fjerde uge

Komparator

Nedenstående kombinationsbehandlinger er alle anbefalede og anvendt i Danmark. Alle behandlingerne er relevante komparatorer, idet behandlingsvalg i høj grad afgøres af komorbiditet og patientens præferencer vedrørende forventede bivirkninger og antal fremmøder.

Bortezomib + lenalidomid + dexamethason (BorLenDex):

I de første otte serier a 21 dage

- Lenalidomid 25 mg p.o. på dag 1-14
- Bortezomib 1,3 mg/m² 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

Dernæst serier a 28 dage indtil progression

- Lenalidomid 25 mg p.o. på dag 1-21
- Dexamethason 40 mg p.o. på dag 1, 8, 15 og 22

Lenalidomid og dexamethason (LenDex) doseret som følger:

Serier a 28 dages varighed i minimum 18 måneder

- Lenalidomid 25 mg p.o. på dag 1-21
- Dexamethason 40 mg p.o. på dag 1, 8, 15, og 22

Bortezomib, melphalan og prednisolon (BorMelPred) doseret som følger:

9 serier a 35 dages varighed med

- Bortezomib s.c. 1,3 mg/m² på dag 1, 8, 15 og 22
- Melphalan p.o. 9 mg/m² på dag 1, 2, 3, 4
- Prednisolon p.o. 100 mg på dag 1, 2, 3, 4

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

5.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den mindste klinisk relevante forskel og effektmålsgruppe. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er for at sikre, at absolutte og relative effektforskelle vurderes og kategoriseres med udgangspunkt i de samme overordnede principper – herunder, at der tages hensyn til den usikkerhed et punkttestimat er behæftet med. For at absolutte forskelle for de enkelte effektmål kan kategorisere med merværdi af ukendt størrelse, forudsætter Medicinrådet at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den mindste klinisk relevant forskel end på ingen effekt. Kategorisering i kategorien negativ værdi forudsætter omvendt, at ingen værdier i konfidensintervallet er tættere på ingen effekt end den negative mindste klinisk relevante forskel. Derfor vil konfidensintervallets grænser blive sammenholdt med det halve af den mindste klinisk relevante forskel (i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt).

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningskemaet. Der ønskes både punkttestimater og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets metodehåndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de tre effektmålsgrupper ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Overlevelse	Median OS	Komparator BorLenDex Forskel på 3 måneder mellem grupperne Komparator BorMelPred: Forskel på 6 måneder mellem grupperne Komparator LenDex (18 mdr.): Forskel på 6 måneder mellem grupperne
	Kritisk	Overlevelse	Overlevelsesrate ved tre år (såfremt data for median OS ikke er modne)	Forskel på 5 procentpoint
	Vigtig	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger[^]</i>	Median PFS (såfremt data for overlevelse ikke er modne)	Komparator BorLenDex Forskel på 3 måneder mellem grupperne Komparator BorMelPred: Forskel på 6 måneder mellem grupperne

				Komparator LenDex (18 mdr.): Forskel på 6 måneder mellem grupperne
Behandlingsophør	Kritisk	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel, der ophører med behandling pga. uønskede hændelser (adverse events)	Forskel på 10 procentpoint mellem grupperne
Livskvalitet	Vigtig	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Pointændring over tid målt med EORTC QLQ-C30	Forskel på 10 point mellem grupperne
Bivirkninger	Vigtig	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Kvalitativ gennemgang	-

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

^ Da PFS er et sammensat effektmål, som indeholder tid til både progression og død, anvendes væsentlighedskriterierne for kategorien *Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger*.

Kritiske effektmål

Samlet overlevelse

Samlet overlevelse (Overall survival, OS) er et effektmål, der belyser patientens levetid efter en fast opfølgningstid eller som en medianoverlevelse. Overlevelse defineres som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død, uanset årsag. Behandlingsmålet ved knoglemarvskræft er at sikre længst mulig overlevelse under hensyntagen til patientens livskvalitet, og overlevelse er derfor et kritisk effektmål. Fagudvalget ønsker overlevelse opgjort som medianoverlevelse. Den mediane overlevelse hos patienter, der ikke behandles med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, er ca. 3 år [2]. Ved fastsættelsen af den mindste klinisk relevante forskel skelner fagudvalget mellem, om komparator er tidsbegrænset eller til progression. Da interventionen løber til progression, bør der være en større effektforskel, hvis der sammenlignes med en tidsbegrænset behandling. Fagudvalget har vurderet, at den mindste klinisk relevante forskel i medianoverlevelse mellem intervention og komparator er 6 måneder, når komparator er en tidsbegrænset behandling. 6 måneder er valgt på grund af den relativt lange nuværende mediane overlevelse, og at interventionen gives i 1. linje indtil progression. Hvis komparator også løber til progression, er den mindste klinisk relevante forskel 3 måneder.

Såfremt data for medianoverlevelsen ikke er modne ønsker fagudvalget data for overlevelseshraten efter tre år. Den nuværende 3-årsoverlevelse i den danske population er ca. 58 % baseret på tal fra 2014-2017 [10]. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel for overlevelseshraten er 5 procentpoint, svarende til at ca. 12 patienter flere vil være i live efter 3 år.

Fagudvalget medtager PFS som et surrogatmål for samlet overlevelse, såfremt data for overlevelse ikke er modne. Ansøger bedes redegøre for datamodenheden. Fagudvalget vurderer, at PFS er et vigtigt effektmål, da det er et surrogatmål for et kritisk effektmål. For patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS, er den mediane PFS ca. 18 måneder [2]. Baseret på dette vurderer fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel er 3 måneder for komparator BorLenDex og 6 måneder for de to øvrige komparatorer.

PFS defineres som tiden fra randomisering til progression eller død, hvor progression bestemmes efter det standardiserede responskriterie [11]. PFS er i en metaanalyse vist at korrelere med overlevelse indenfor behandling af knoglemarvskræft [12,13] og anvendes typisk som primært endepunkt i kliniske studier, fordi der ikke ved publikationstidspunktet forventes at foreligge modne data for OS. Derudover afspejler PFS varigheden af de perioder, hvor patienterne opnår symptomfrihed og dermed formodet bedre livskvalitet.

Fagudvalget ønsker at vurdere data for den længst mulige opfølgningstid i studierne.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Fagudvalget ønsker at vurdere et effektmål, der belyser tyngden af bivirkninger. Andelen af patienter, der ophører behandlingen pga. uønskede hændelser, er et effektmål, der udtrykker, hvor godt behandlingen

tolereres af patienterne, og fagudvalget vurderer, at det er et kritisk effektmål for vurderingen. Behandlinger til knoglemarvskræft er relativt bivirkningstunge, og frafald er forventeligt. Med de nuværende behandlinger ophører ca. 10-20 % af patienterne behandlingen pga. uønskede hændelser. Selvom daratumumab, baseret på fagudvalgets erfaringer, generet er veltolereret, forventer fagudvalget ikke, at en ny behandling med 4 stoffer i stedet for 3 vil give lavere fravær, men vil acceptere en forøgelse på ca. 10 %-point. Fagudvalget vurderer derfor, at en forskel på 10 %-point mellem grupperne er klinisk relevant. Fagudvalget ønsker at vurdere data for den længst mulige opfølgningstid i studierne.

Hvis der er foretaget en indirekte sammenligning, bedes ansøger lave en vurdering af, om sammenligningen af hændelsesfrekvenser kan foretages på forsvarlig vis på baggrund af studiedesign, opfølgningstid, dataindsamling og hvordan bivirkningerne er opgjort og rapporteret. Overvejelser om sammenlignelighed/indirekthed skal fremgå i den endelige ansøgning.

Vigtige effektmål

Livskvalitet

Livskvalitet er et vigtigt effektmål i vurderingen af behandling af knoglemarvskræft, fordi sygdommen manifesterer sig ved en række symptomer og behandlingsmuligheder ved en række bivirkninger, som direkte påvirker patientens livskvalitet. Desuden findes endnu ingen kurative behandlingsformer, og en række af lægemidlerne gives kontinuerligt indtil progression. Målinger af livskvalitet vil dermed også udtrykke, om patienten oplever, at eventuelle bivirkninger eller behov for ambulans behandling har betydende indflydelse på livskvaliteten. Det hyppigst anvendte redskab til vurdering af livskvalitet indenfor kliniske studier af knoglemarvskræft er det cancerspecifikke EORTC QLQ-C30-skema. Redskabet indeholder fem funktionelle skalaer, tre symptomskalaer, seks enkeltsymptomer samt en overordnet status for helbred og livskvalitet [14,15]. Der findes ikke en alment anerkendt mindste klinisk relevant forskel for dette måleredskab. Det er undersøgt, hvor stor en ændring på skalaen der i gennemsnit opfattes som en ændring i livskvalitet blandt patienter med knoglemarvskræft [16]. Et studie viste, at de patienter, som oplevede en forbedring i livskvalitet, i gennemsnit havde en ændring på + 7,6 point, mens en forværring af livskvalitet var forbundet med en gennemsnitlig ændring på - 12,1 point [17]. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at en forskel på mindst 10 point er klinisk relevant.

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

Fagudvalget ønsker at vurdere data for den længst mulige opfølgningstid i studierne.

Bivirkninger

Fagudvalget ønsker som supplement til effektmålet *behandlingsophør grundet bivirkninger* en opgørelse af de hyppigste bivirkninger af enhver grad (forekommer hos > 10 % af patienterne) samt alle bivirkninger af grad 3-4, der er rapporteret i de kliniske studier, hvor DaraBorMelPred er undersøgt som behandling til nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft. Fagudvalget vil ud fra denne opgørelse vurdere håndterbarhed og tyngde af bivirkningsprofilen i en narrativ sammenligning. Fagudvalget vurderer, at den kvalitative gennemgang er vigtig for kategoriseringen af den kliniske merværdi.

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

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk værdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler, hvor daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednisolon er sammenlignet direkte med henholdsvis BorLenDex, BorMelPred og LenDex.

Sekretariatet fandt følgende artikel, som er relevant, og som kan anvendes til direkte sammenligning med BorMelPred:

- Mateos MV et al. *Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial*. Lancet. 2020 Jan 11;395(10218):132-141.

Sekretariatet har ikke fundet artikler, som kan anvendes til direkte sammenligning med komparatorerne BorLenDex og LenDex. Virksomheden bedes derfor søge efter yderligere studier til at belyse sammenligninger med disse behandlinger. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene kan findes i bilag 1. Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Virksomheden skal først ekskludere artikler på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>). Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Virksomheden skal først ekskludere artikler på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>). Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier

De inkluderede studier skal være randomiserede kontrollerede forsøg og skal stemme overens med de kliniske spørgsmål, hvad angår de beskrevne populationer, komparatorer og indeholde minimum ét relevant effektmål.

7 Databehandling og analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Fagudvalget ønsker udover de i ansøgningsskemaet angivne karakteristika at se

karakteristik af patienternes cytogenetik (andel med højrisiko), stadietinddeling (ISS) og nyrefunktion. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinerådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke PICO-spørgsmål. Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, angives og begrundes dette.

Oplysning om, hvor data på de enkelte effektmål stammer fra, begrundelse for eventuelle afvigelser fra EPAR samt beskrivelse af, hvilke analysemetoder der er blevet anvendt til hvilke effektmål, skal fremgå. Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (for eksempel responsrater, uønskede hændelser, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinerådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans. Såfremt metaanalyse vil være relevant, ønskes en vurdering af, om studierne er homogene nok til at sammenlignes i en metaanalyse eller en netværksmetaanalyse.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

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

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

8 Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker, at ansøger så vidt muligt belyser hvilke behandlinger patienterne, der indgik i ALCYONE-studiet, får, herunder andelen af patienter i henholdsvis interventions- og kontrolarmen, der får daratumumab i senere behandlingslinjer.

Fagudvalget ønsker informationer, der kan belyse en vurdering af, hvorvidt og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlingerne i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt.

9 Referencer

1. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2017. 2017;[Danish].
2. Dansk Myelomatose Studiegruppe. 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. Attal M, Arousseau JEANUCH, Toppa ANNEAS, Otto JEANAS. a Prospective , Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma. 1996;91–7.
5. Child JA, Morgan G, Davies F, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348(19):1875–83.
6. Levy V, Katsahian S, Femand JP, Mary JY, Chevret S. A meta-analysis on data from 575 patients with multiple myeloma randomly assigned to either high-dose therapy or conventional therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(4):250–60.
7. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2016. 2016;
8. RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin). Baggrundsnotat for behandling af patienter med myelomatose. København: RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin); 2016. s. 1–36.
9. Darzalex : EPAR Product information.
10. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Dansk Myelomatose Database Årsrapport 2017. 2018;(december):1–73.
11. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538–48.
12. Cartier S, Zhang B, Rosen VM, Zarotsky V, Bartlett JB, Mukhopadhyay P, et al. Relationship between treatment effects on progression-free survival and overall survival in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of published clinical trial data. *Oncol Res Treat*. 2015;38(3):88–94.
13. Félix J, Aragão F, Almeida JM, Calado FJ, Ferreira D, Parreira ABS, et al. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC Cancer*. 2013;13:122.
14. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365–76.
15. EORTC Data Center. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Bruxelles: EORTC Data center; 2001.
16. Nielsen LK, Jarden M, Andersen CL, Frederiksen H, Abildgaard N. A systematic review of health-related quality of life in longitudinal studies of myeloma patients. *Eur J Haematol*. 2017;99(1):3–17.
17. Kvam AK, Fayers P, Wisloff F. What changes in health-related quality of life matter to multiple myeloma patients? A prospective study. *Eur J Haematol*. 2010;84(4):345–53.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende knoglemarvskræft (myelomatose)

Formand	Indstillet af
Ulf Christian Frølund Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Sjælland
Medlemmer	Udpeget af
Asta Svirskaite Overlæge	Region Nordjylland
Anja Klostergaard Afdelingslæge	Region Midtjylland
Per Trøllund Pedersen 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 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Louise Klokke Madsen (projekt- og metodeansvarlig) Karen Kleberg Hansen (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistisk chefkonsulent) Jesper Skov Neergaard (informationsspecialist) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

11 Bilag 1: søgestrategi

Protokol: **Daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison**

MEDLINE via PubMed

#	Søgestreng	Kommentar
1	“Multiple Myeloma”[Mesh]	
2	myeloma*[tiab] OR ndmm*[tiab] OR (kahler*[tiab] AND (disease[tiab] OR morbus[tiab]))	
3	#1 OR #2	
4	refractory[ti] OR relapsed[ti] OR recurrent[ti]	
5	#3 NOT #4	Population
6	“daratumumab”[nm]	
7	daratumumab*[tiab] OR darzalex*[tiab] OR “humax cd38”[tiab]	
8	#6 OR #7	
9	“bortezomib”[Mesh]	
10	Bortezomib*[tiab] OR velcade*[tiab] OR mg-341*[tiab] OR mg341*[tiab] OR mln-341*[tiab] OR mln341*[tiab] OR ldp-341*[tiab] OR ldp341*[tiab] OR PS-341*[tiab] OR PS341*[tiab]	
11	#9 OR #10	
12	“melphalan”[Mesh]	
13	melphalan*[tiab] or melphelan*[tiab] or melphalon*[tiab] or melfalan*[tiab] or medphalan*[tiab] or merphalan*[tiab] or sarcolysin*[tiab] or sarkolysin*[tiab] or alkeran*[tiab] or “phenylalanine mustard”[tiab]	
14	#12 OR #13	
15	“prednisone”[Mesh]	
16	prednison*[tiab] or dehydrocortison*[tiab] or delta-cortison*[tiab] or rectodelt*[tiab] or sterapred*[tiab] or ultracorten*[tiab] or winpred*[tiab] or cortan*[tiab] or panafcort*[tiab] or cutason*[tiab] or decortin*[tiab] or dacortin*[tiab] or decortisyl*[tiab] or deltason*[tiab] or encorton*[tiab] or enkortolon*[tiab] or kortancyl*[tiab] or liquid-pred*[tiab] or meticorten*[tiab] or orison*[tiab] or panasol*[tiab] or predni-tablinen*[tiab] or prednidib*[tiab] or predniment*[tiab] or pronison*[tiab] or sone*[tiab]	
17	#15 OR #16	
18	#8 AND #11 AND #14 AND #17	Intervention
19	“lenalidomide”[Mesh]	
20	lenalidomid*[tiab] OR revlimid*[tiab] OR revimid*[tiab] OR cc-5013*[tiab] OR cc5013*[tiab] OR cdc-501*[tiab] OR cdc-5013*[tiab] OR cdc501*[tiab] OR cdc5013*[tiab] OR enmd-0997*[tiab] OR enmd0997*[tiab] OR imid-3*[tiab] OR imid3*[tiab]	
21	#19 OR #20	
22	“dexamethasone”[Mesh]	
23	dexametason*[tiab] OR dexamethason*[tiab] OR Adexon*[tiab] OR Aeroseb-dex*[tiab] OR Decaderm*[tiab] OR Decadron*[tiab] OR Decaject*[tiab] OR Decameth*[tiab] OR Decaspray*[tiab] OR Dectancyl*[tiab] OR Dexacort*[tiab] OR Dexafarm*[tiab] OR Dexafree*[tiab] OR Dexapos*[tiab] OR Dexa-Rhinospray*[tiab] OR Dexa-sine*[tiab] OR Dexason*[tiab] OR Dexone*[tiab] OR dexpak*[tiab] OR Dexsol*[tiab] OR Fortecortin*[tiab] OR Gammacorten*[tiab] OR Hexadecadrol*[tiab] OR Hexadrol*[tiab] OR Isopto-Dex*[tiab] OR Loverine*[tiab] OR Luxazone*[tiab] OR Maxidex*[tiab] OR Maxitrol*[tiab] OR Methylfluorprednisolone*[tiab] OR Millicorten*[tiab] OR oradexon*[tiab] OR Ozurdex*[tiab] OR Sofradex*[tiab] OR Superprednol*[tiab] OR Visumetazone*[tiab]	
24	#22 OR #23	
25	#21 AND #24	Komparator LenDex

26	#11 AND #25	Komparator BorLenDex
27	#18 OR #25 OR #26	Intervention eller Komparatorer
28	#5 AND #27	Samlet søgning
29	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT (animals[mh] NOT humans [mh])	Cochrane RCT filter
30	#28 AND #29	Endelig søgning

Central via Cochrane library

#	Søgestreng	Kommentar
1	[mh "Multiple Myeloma"]	
2	(myeloma* or ndmm* or ((kahler or kahler's or kahler*) next (disease or morbus)):ti,ab,kw	
3	{or #1-#2}	
4	(refractory or relapsed or recurrent):ti	
5	#3 not #4	Population
6	(daratumumab* or darzalex* or "humax cd38"):ti,ab,kw	
7	[mh Bortezomib]	
8	(bortezomib* or velcade* or mg-341* or mg341* or mln-341* or mln341* or ldp-341* or ldp341* or PS-341* or PS341*):ti,ab,kw	
9	{or #7-#8}	
10	[mh Melphalan]	
11	(melphalan* or melphelan* or melfalan* or medphalan* or merphalan* or sarcolysin* or sarkolysin* or alkeran* or "phenylalanine mustard"):ti,ab,kw	
12	{or #10-#11}	
13	[mh Prednisone]	
14	(prednison* or dehydrocortison* or delta-cortison* or rectodelt* or sterapred* or ultracorten* or winpred* or cortan* or panafcort* or decortin* or dacortin* or decortisyl* or deltason* or encorton* or liquid-pred* or meticorten* or panasol* or prednidib* or pronison* or sone*):ti,ab,kw	
15	{or #13-#14}	
16	#6 AND #9 AND #12 AND #15	Intervention
17	[mh Lenalidomide]	
18	(lenalidomide* or revlimid* or revimid* or cc-5013* or cc5013* or cdc-501* or cdc-5013* or cdc501* or cdc5013* or enmd-0997* or enmd0997* or imid-3* or imid3*):ti,ab,kw	
19	{or #17-#18}	
20	[mh Dexamethasone]	
21	(dexametason* or dexamethason* or Adexon* or Aeroseb-dex* or Aphthasolone* or Decaderm* or Decadron* or Decaject* or Decameth* or Decaspray* or Dectancy* or Degabina* or Dexabion* or Dexacen* or Dexacort* or Dexafarm* or Dexafree* or Dexair* or Dexalaf* or Dexalergin* or Dexameral* or Dexamonozon* or Dexapos* or Dexa-Rhinospay* or Dexa-sine* or Dexason* or Dexatotal* or Dexone* or dexpak* or Dexasol* or Dropodex* or Flourmethylprednisolone* or Fortecortin* or Gammacorten* or Hexadecadrol* or Hexadrol* or Isopto-Dex* or Loverine* or Luxazone* or Martapan* or Maxidex* or Maxitrol* or Methylfluorprednisolone* or Millicorten* or Monopex* or Neofordex* or Oradexon* or Ozurdex* or Sofradex* or Superprednol* or Visumetazone*):ti,ab,kw	
22	{or #20-#21}	
23	#19 AND #22	Komparator LenDex
24	#9 AND #23	Komparator BorLenDex

25	#16 OR #23 OR #24	Intervention eller Komparatorer
26	#5 AND #25	
27	("conference abstract" or review):pt OR NCT*:au	
28	(clinicaltrials.gov or trialsearch or meeting):so	
29	abstract:ti	
30	{or #27-#29}	
31	#26 NOT #30	Endelig søgning

12 Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	3. februar 2020	<p>Protokollen er opdateret ifølge Medicinrådets metodehåndbog pr. 1. januar 2019.</p> <p>Effektmål er tilrettet ifølge nyere protokoller for vurdering af lægemidler til knoglemarvskræft. Herunder er overlevelsesraten ved tre år tilføjet som effektmål, såfremt data for medianoverlevelse ikke er modne, og det er præciseret, at effektmålet <i>progressionsfri overlevelse</i> anses som et surrogatmål for overlevelse.</p>
1.0	18. september 2018	Godkendt af Medicinrådet.