

Medicinrådets protokol for vurdering af luspatercept til behandling af patienter med lavrisiko-MDS der har transfusionsafhængig anæmi

Om Medicinerådet

Medicinerådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinerådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinerådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinerådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinerådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i deres endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel vi undersøger, den behandling vi sammenligner med og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i Håndbog for Medicinerådets proces og metode, som du kan finde på Medicinerådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

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

Godkendt af Medicinerådet 1. juli 2020

Dokumentnummer 80902

Versionsnummer 1.0

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Begreber og forkortelser	3
2	Introduktion	4
2.1	Myelodysplastisk syndrom.....	4
2.2	Nuværende behandling.....	5
2.3	Luspatercept	6
2.4	Klinisk spørgsmål.....	6
2.5	Effektmål	7
2.5.1	Kritiske effektmål.....	7
2.5.2	Vigtige effektmål.....	8
3	Litteratursøgning.....	9
4	Databehandling og -analyse.....	10
5	Evidensens kvalitet	11
6	Andre overvejelser.....	11
7	Relation til behandlingsvejledning	11
8	Referencer.....	12
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	13
10	Versionslog.....	14

1 Begreber og forkortelser

CI	Konfidensinterval
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC-QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EPO	Erythropoietin
G-CSF	Granulocyt-kolonistimulerende faktor
GRADE	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR	<i>Hazard ratio</i>
IPSS	<i>International Prognostic Scoring System</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
IWG	<i>International Working Group</i>
MDS	Myelodysplastisk syndrom
MDS-RS	Myelodysplastisk syndrom med ringsideroblaster
OR	<i>Odds ratio</i>
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP	<i>Per-protocol</i>
RCT	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR	Relativ risiko
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>

2 Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Celgene, som ønsker, at Medicinrådet vurderer luspatercept til myelodysplastisk syndrom. Vi modtog den foreløbige ansøgning den 17. april 2020.

2.1 Myelodysplastisk syndrom

Myelodysplastisk syndrom (MDS) er fællesbetegnelsen for en gruppe af sygdomme, der rammer knoglemarvens stamceller. MDS er kendetegnet ved, at knoglemarvens funktion svigter med ledsagende hæmmet dannelse af leukocytter, erythrocytter og/eller trombocytter. Sygdommen er forårsaget af abnorm modning og funktion af stamcellerne i knoglemarven som følge af opståede genetiske og epigenetiske forandringer. Både antallet af celler og cellernes funktion kan være forstyrret. For de fleste patienter med MDS er årsagen ukendt, men MDS kan opstå sekundært hos patienter, som har været udsat for radioaktiv bestråling og kemoterapi også kaldet terapi-relateret MDS. I meget sjældne tilfælde kan sygdommen være arvelig og opstå på grund af medfødte gendefekter.

Hos patienter med MDS påvirkes den myeloide stamcellelinje, hvilket giver mangel på blodceller (cytopeni) af forskellig type. Særligt hyppigt ses mangel på røde blodlegemer (anæmi), der ses hos op til 80 % af alle patienter med MDS, hvorfor patienterne oplever alment symptomer som træthed, hovedpine, svimmelhed, åndenød og hjertebanken. MDS medfører også, at der dannes færre hvide blodlegemer (neutropeni) og blodplader (trombocytopeni), hvilket kan give anledning til tilbagevendende infektioner og blødninger.

Hos nogle patienter opstår der et behov for regelmæssige blodtransfusioner på grund af blodmangel. Disse blodtransfusioner forårsager over tid jernophobning i organerne, hvilket kan give anledning til hjerte- og leverskade med øget dødelighed til følge. Patienternes dødelig er ligeledes øget som følge af en betydelig risiko for infektioner, blødninger og udvikling af sekundær akut myeloid leukæmi.

MDS diagnosticeres og klassificeres i henhold til WHO 2016-klassifikation, hvor der i sygdomsklassifikationen indgår knoglemarvsbiopsi, mikroskopi til påvisning af typiske celleforandringer, kromosomanalyse (cytogenetik) og nyere molekylærbiologisk undersøgelse mhp. detektering af genmutationer (next generation sequencing, NGS). Dette sammenholdes med relevante blodprøver for at give den endelige sygdomsklassifikation. Sygdommens klassifikation er afgørende for vurdering af patientens forventede sygdomsudvikling samt valg af behandling.

Der udføres kromosomanalyse på knoglemarvscellerne, idet halvdelen af patienterne har forandringer, som også har prognostisk betydning. Ligeledes foretages vanligtvis NGS-undersøgelse med henblik på yderligere prognostisering – i særdeleshed hos yngre patienter under 70 år, som er potentielle kandidater til allogen knoglemarvstransplantation. Prognosen vurderes ved systemet *International Prognostic Scoring System* (IPSS) eller IPSS-revised (IPSS-R)[1]. IPSS-R kategoriserer patienter efter deres risiko for at dø og udvikle akut myeloid leukæmi. IPSS-R kan forsimplet opdeles i en lavrisiko- (inkluderer meget lav og lav risiko), mellemrisiko- og højrisikogruppe (inkluderer høj og meget høj risiko). IPSS anvendes i dansk klinisk praksis og kan forsimplet opdele patienter i hhv. lav- og højrisikopatienter, hvor lav risiko udgør ca. 78 % i dansk klinisk praksis [2]. Der er god overensstemmelse mellem patienter i gruppering IPSS lavrisiko og IPSS-R lav- og mellemrisiko.

MDS ses oftest hos ældre patienter med aldersrelaterede komorbiditeter og lav tolerance overfor kemoterapi. Der diagnosticeres ca. 250 MDS-patienter om året i Danmark, og medianalder ved diagnose er 75 år [2]. Prognosen for patienterne varierer fra lang forventet restlevetid (medianoverlevelse på 9 år) for meget lav risiko MDS-patienter (IPSS-R) karakteriseret ved mild kronisk anæmi til < 1 år for høj risiko MDS-patienter, der har dårlig prognose karakteriseret ved svær cytopeni og hurtigt progression til AML.

2.2 Nuværende behandling

Behandling af en nydiagnosticeret MDS-patient vælges på baggrund af IPSS/IPSS-R risikoklassifikation [1]. For højrisikopatienter indledes der om muligt under hensyntagen til patienternes alder og komorbiditet behandling med helbredende sigte med højdosiskemoterapi og stamcelletransplantation. Behandling med helbredende sigte vil ikke blive omtalt yderligere i denne protokol, da det er den understøttende behandling hos lavrisikopatienter, der er relevant for vurdering af luspatercept.

Behandling af lavrisiko-MDS omfatter understøttende behandling, hvor formålet overordnet set er at holde erytrocyt- og/eller neutrofil- og trombocyt-niveauer så højt, at patienten fungerer i sin hverdag. Det indebærer blodtransfusioner (erytrocyt- og trombocyt-koncentrater) og/eller behandling med vækstfaktorer (erythropoietin (EPO) +/- human granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) samt bredspektrede antibiotika hos patienter med febril neutropeni [1]. For at behandle anæmien anvendes der SAG-M erytrocyt-suspension (herefter blodtransfusioner). EPO-behandling fremmer produktionen af røde blodlegemer ved at påvirke den tidlige modning i erythropoiesen. G-CSF har samme funktion i forhold til modning af neutrofile granulocytter og kan tillige have synergetisk effekt på EPO-behandling.

Den understøttende behandling med EPO +/- G-CSF er særligt relevant for patienter, der har lav risiko IPSS-score, fordi de har en god prognose, og formålet med behandlingen er i høj grad at understøtte patienternes knoglemarvsfunktion, forbedre funktionsniveauet og dermed deres livskvalitet i den resterende levetid. Patienterne forventes at være i behandling over en årrække grundet en god prognose. Imidlertid er der en tilbøjelighed til, at behandlingens effekt aftager over tid.

For patienter med behandlingskrævende anæmi afgøres valget af behandling undertiden ved hjælp af en prædiktiv model for respons vurderet ved serum-EPO og transfusionsbehov. Vanlig praksis er ofte at indlede behandling med EPO og vurdere, om der efter 2 måneders behandling har været behandlingsrespons eller ej. Valget står mellem EPO, evt. i kombination med G-CSF, eller behandling med udelukkende blodtransfusioner. For patienter, der er kandidater til EPO +/- G-CSF, er formålet ultimativt at gøre patienten fuldstændig transfusionsuafhængig eller alternativt at forbedre deres hæmoglobinniveau, så de har behov for færre transfusioner og evt. kan have længere transfusionsfri perioder.

Patienter anses som udgangspunkt som transfusionsafhængige, hvis de har én transfusion om måneden, men der er ingen fast grænse i klinisk praksis. For de transfusionsafhængige patienter ønskes blodtransfusionerne reduceret mest muligt, da patienten grundet regelmæssige og hyppige transfusioner ophober jern i organerne. Derfor indledes jernkelerende behandling med det formål at forebygge og fjerne jernophobninger hos udvalgte patienter med forventet længere overlevelse. Det anbefales at starte behandlingen, når serum ferritin er > 1.500 g/l eller efter blodtransfusion med ca. 25 SAG-M-enheder [1]. Jernkelerende lægemidler er desferrioxamin, deferasirox og deferipron, der alle reducerer jernoverskuddet hos MDS-patienter. Behandlingen kan være generende for patienterne grundet gastrointestinale symptomer, herunder diarré, kvalme og opkastninger samt evt. nyrepåvirkning, hvorfor der undertiden er problemer med langvarig patientcompliance til behandlingen.

For en særlig subgruppe af MDS-patienterne ses der ved mikroskopi ringsideroblaster. Ringsideroblaster (RS) er forstadier til røde blodlegemer, der har deres navn efter den ringformede ophobning af jern i cellernes mitokondrier rundt om cellekernen. Patienter med MDS-RS oplever øget jernakkumulering i forhold til andre subtyper og har oftest en SF3B1-mutation. I WHO's 2016-klassifikationssystem er MDS-RS defineret ved ≥ 15 % erytroide celler eller ≥ 5 % erytroide celler med bekræftet SF3B1-mutation [1]. Patienter med transfusionsafhængig anæmi, der samtidigt har MDS-klassifikation med MDS-RS, modtager behandling med EPO \pm G-CSF for at reducere behovet for transfusioner og forebygge jernophobning.

2.3 Luspatercept

Luspatercept er indiceret til ”*behandling af voksne patienter, med transfusionsafhængig anæmi forårsaget af meget lav, lav og mellem risiko (IPSS-R risikoklassifikation red.) MDS med ringsideroblaster, der har utilstrækkelig effekt af eller er uegnet til at modtage erythropoietinbehandling.*”

Luspatercept er et rekombinant fusionsprotein, som binder bestemte TGF- β -superfamilieligander. Herved hæmmes Smad2/3-signalering, hvilket resulterer i modning af røde blodlegemer i knoglemarven. Smad2/3-signalering er forhøjet i sygdomme karakteriseret ved ineffektiv bloddannelse, så som myelodysplastisk syndrom. Luspatercept virker ved at påvirke den sene modning i erythropoiesen, så der dannes flere funktionelle røde blodlegemer.

Ved at fremme modning af røde blodlegemer søges der med luspatercept at reducere behovet for blodtransfusioner mest muligt, og ideelt opnås der uafhængighed. Luspatercept gives i tillæg til den øvrige understøttende behandling af patienten, og patienten kan fortsat have behov for blodtransfusioner.

Luspatercept er undersøgt i patienter med MDS-RS, hvor behovet for at reducere blodtransfusioner er særligt relevant, idet disse patienter ophober jern i højere grad end øvrige MDS-subtyper og i mindre grad responderer på EPO-behandling. Indikationen bygger på IPSS-R risikostratifikation, hvor patienter med hhv. lav- og mellemrisiko-MDS er kandidater til behandling.

Den anbefalede startdosis er 1,0 mg/kg, administreret subkutant hver 3. uge. Behandlingen skal administreres på hospitalet, hvorfor patienten behøver at komme på hospitalet hver 3. uge. Behandling med luspatercept afsluttes, hvis der ikke er klinisk gavn efter 9 ugers behandling (3 doser).

Luspatercept vurderes sideløbende med denne vurdering også til indikationen β -talassæmi af Medicinrådet.

Luspatercept har i EMA Orphan drug status.

Patientgrundlaget for luspatercept estimeres at være 32 patienter om året. Dette beror på følgende estimer; der er 250 patienter med MDS om året, hvoraf ca. er 78 % lav risiko IPSS (195 patienter) og heraf ca. 22 % med MDS-RS (43 patienter) [2]. For MDS-RS patienter forsøges, der i udgangspunkt EPO-behandling for alle patienter og heraf forventes 27 % at blive transfusionsuafhængige [3]. Dermed forventes patientgrundlaget for luspatercept maksimalt at udgør 32 nye patienter om året.

Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til vores vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population) af det lægemiddel, vi undersøger (interventionen), af den behandling vi sammenligner med (komparator(er)) og af effektmålene.

2.4 Klinisk spørgsmål

Hvilken værdi har luspatercept sammenlignet med placebo som tillæg til understøttende behandling til voksne MDS-patienter med transfusionsafhængig anæmi?

Population

Voksne patienter med transfusionsafhængig anæmi forårsaget af meget lav, lav og mellem risiko (IPSS-R risikoklassifikation) MDS med ringsideroblaster, der har utilstrækkelig effekt af eller er uegnet til at modtage EPO-behandling.

Intervention

Luspatercept 1,0 mg/kg, administreret subkutant hver 3. uge i tillæg til understøttende behandling. Der anbefales dosisescalation ved manglende effekt.

Komparator

Placebo hver 3. uge i tillæg til understøttende behandling.

Effektmål

De valgte effektmål står i Tabel 1. Overvejelser om valg af effektmål fremgår af afsnit 2.5.1 og 2.5.2.

2.5 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, vi har nævnt i Tabel 1. For hvert effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer vi for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle.

Tabel 1: Effektmål

Effektmål	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Livskvalitet	Kritisk	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Gennemsnitlig ændring over tid i global score på European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)	10 point
Transfusionsbyrde	Vigtig	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel af patienter der oplever en transfusionsuafhængig periode på ≥ 8 uger i de første 24 ugers behandling	20 %-point
Bivirkninger	Vigtig	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter der oplever en uønsket hændelse (AE)	15 %-point

For alle effektmål ønsker vi data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.

2.5.1 Kritiske effektmål

Livskvalitet

Livskvalitet kan for MDS-patienter måles med flere forskellige instrumenter. Fagudvalget ønsker at vurdere livskvalitet på følgende instrument: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30). EORTC QLQ-C30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en global helbredsstatus. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring defineret som 5-10 point på den globale skala. En moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point [4].

Fagudvalget har defineret den mindste klinisk relevante forskel til en 10 point gennemsnitlig ændring mellem grupperne, målt fra baseline til efter 24 og 48 uger, da dette vil overstige grænsen for en lille ændring.

2.5.2 Vigtige effektmål

Transfusionsbyrde

Det primære formål med behandlingen er at opnå transfusionsuafhængighed, men det forventes ikke at kunne opnås for alle MDS-patienter. Fagudvalget finder det derfor klinisk meningsfuldt både se på, hvorvidt patienterne opnår transfusionsfri periode(r), og hvorvidt patienterne opnår en reduktion i antallet af transfusioner. En reduktion i transfusionsbyrden forventes at forbedre patienternes livskvalitet samt reducere behovet for jernkelerende terapi.

Transfusionsfri periode

Transfusionsafhængige patienter modtager blodtransfusioner ca. 2-8 gange i løbet af 8. uger. Transfusionerne reducerer patienternes livskvalitet og eksponerer patienten for risici, f.eks. infektioner og beskadigede blodårer. Samtidig skal en andel af patienterne ved blodtransfusion behandles med jernkelerende midler, som også er forbundet med bivirkninger. En reduktion i transfusioner forventes at forbedre patienternes livskvalitet samt reducere behovet for jernkelerende terapi. Fagudvalget anser derfor effektmålet som værende vigtigt for vurderingen af luspatercept.

Fagudvalget ønsker transfusionsbyrden opgjort ved andel af patienter, der oplever en transfusionsuafhængig periode på ≥ 8 uger i løbet af de første 24 uger. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevant forskel for dette effektmål er 20 %-point.

Denne analyse er primært relevant for at se på, hvor mange der initialt responderer på behandling, men analysen bliver nødt til at suppleres med flere opgørelser for at give et samlet billede af, hvilken gavn lægemidlet tilbyder patienterne.

Fagudvalget finder, at følgende supplerende opgørelser er nødvendige:

- Andel patienter der oplever mere end én transfusionsuafhængig periode af 8 ugers varighed efter 48 uger. Der skal i opgørelsen ligeledes deskriptivt fremgå forskellen i andelen, der opnåede hhv. 1, 2, 3 og 4 transfusionsuafhængige perioder i luspatercept og placebogruppen.
- Gennemsnitlig (95 % CI) og median (IQR) længde for den længste transfusionsfri periode i hhv. luspatercept og placebogruppen.
- Gennemsnitligt (95 % CI) og median (IQR) antal transfusioner pr. patient (opgjort i enheder) over 16 uger før randomisering og efter 16 ugers behandling med hhv. luspatercept eller placebo.
- Gennemsnitlig (95 % CI) og median (IQR) tid fra start af behandlingen til transfusionsfri periode.
- Andel patienter der opnår en ≥ 50 % reduktion i antallet af transfusioner efter 16 ugers behandling med hhv. luspatercept eller placebo vurderet ud fra baselinebehovet 16 uger før randomisering. Dette ønskes opgjort samlet for alle patienter og for tre subgrupper af patienter med et baseline-transfusionsbehov på hhv. < 4 enheder pr. 8. uge, 4-5 enheder pr. 8. uge og ≥ 6 enheder pr. 8. uge.
- For patienter, der opnår en transfusionsfri periode på 8 uger indenfor de første 24 uger, ønskes det opgjort hvad deres transfusionsbehov var 16 uger før randomisering og efter 16 ugers behandling med hhv. luspatercept eller placebo.

De supplerende analyser er nødvendige, da fagudvalget ikke i sig selv vurderer, at lægemidlet er klinisk relevant, hvis patienter behandlet med luspatercept i gennemsnit kun får én transfusionsfri periode af 8 uger. Det er nødvendigt, at lægemidlet giver gentagne perioder med transfusionsuafhængighed eller alternativt, at behovet for transfusionsbehovet mindskes markant over en periode i forhold til baseline. Ligeledes vurderes det særligt relevant at få belyst den gennemsnitlige længde af de transfusionsfrie perioder, da det er et klart behandlingssigte at opnå længere transfusionsfrie perioder end 8 uger ad gangen.

Fagudvalget finder ovenstående informationer nødvendige for at kunne give en kvalitativ helhedsvurdering af lægemidlets effekt, og informationer vil blive anvendt til at kvalificere vurderingen af luspatercepts betydning for patienternes transfusionsbyrde.

Bivirkninger

Fagudvalget vurderer bivirkninger som et vigtigt effektmål. Det er vigtigt, at bivirkningsprofilen er acceptabel set i lyset af, at behandlingen forventes at være langvarig, og patienterne i forvejen er belastet af både deres sygdom og den nuværende understøttende behandling med blodtransfusioner og eventuelt jernkelerende behandling. Bivirkningerne kan derfor have stor betydning for patienternes livskvalitet og compliance.

Effektmålet ønskes belyst ved andelen, der oplever uønskede hændelser af enhver grad. Patienterne forventes overvejende at få ikkealvorlige hændelser, og de få alvorlige vil blive gennemgået i den kvalitative gennemgang.

Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel i andelen, der får en uønsket hændelse af enhver grad, er 15 %-point.

Fagudvalget ønsker herudover en opgørelse af alle bivirkninger til anvendelse i en kvalitativ vurdering af bivirkningsprofilen.

3 Litteratursøgning

Medicinrådet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes en eller flere fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte tidsskrifter, hvor luspatercept i tillæg til understøttende behandling er sammenlignet direkte med placebo i tillæg til understøttende behandling.

Medicinrådet har fundet følgende fuldtekstartikel/fuldtekstartikler, som indeholder en direkte sammenligning mellem luspatercept og placebo i tillæg til understøttende behandling:

Fenau P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 2020;382(2):140–51 [5].

Det er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare det kliniske spørgsmål. Dog indeholder publikationen ikke data for effektmålet livskvalitet og for samtlige opgørelser, fagudvalget ønsker vedr. transfusionsbyrden. Såfremt ansøger har data fra MEDALIST-studiet til at belyse dette, skal dette ligeledes indgå i den endelige ansøgning.

Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere fuldtekstartikler, men skal konsultere Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

4 Databehandling og -analyse

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jævnfør Appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jævnfør Appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'- og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

Narrative analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

5 Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad vi kan have tiltro til den evidens, vi baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

6 Andre overvejelser

I MEDALIST-studiet [5], der ligger til grund for EMA-godkendelse af luspaterecept til MDS, var det muligt at øge luspaterecept doseringen fra den anbefalede start dosis på 1,0 mg/kg til 1,33 mg/kg og herefter til 1,75 mg/kg. Dette var muligt, hvis patienten tidligere havde haft en transfusionsfri periode på 8 uger og herefter igen fik transfusionsbehov. Ansøger bedes bidrage med information, der belyser, hvorvidt en øgning af dosis bragte anæmien under kontrol samt for hvor mange patienter i studiet, dosis blev øget til hhv. 1,33 mg/kg og 1,75 mg/kg.

Ansøger bedes indsende data, der belyser, hvorvidt effekten at lægemidlet kan forventes at være vedvarende over tid. Fagudvalget vil i vurderingsrapporten tage stilling til, hvornår lægemidlet bør seponeres.

MDS er forbundet med reduceret levetid, og den afrapporterede opfølgningstid er for kort i studiet til at man kan udtale sig om en eventuel effekt på overlevelse. Fagudvalget ønsker, at ansøger belyser, hvorvidt luspaterecept forventes at have en effekt på patienternes overlevelse.

7 Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning, og fagudvalget vil derfor ikke tage stilling til en foreløbig placering af lægemidlet.

8 Referencer

1. Nordic MDS Group. Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndrome and Chronic Myelomonocytic Leukemia. 2019.
2. RKKP's Videncenter. Dansk Akut Leukæmi Database (ALD) Myelodysplastisk Syndrom Database (MDS) Årsrapport 2018. 2019;(Necember 2019).
3. Medicinrådet. RADS: Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for brug af Erythropoietin Stimulerende Lægemedler (ESA) ved kroniske hæmatologiske lidelser karakteriserede ved knoglemarvssvigt. 2020;1–4.
4. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* [internet]. 1998;16(1):139–44. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9440735>
5. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2020;382(2):140–51.

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi

Formand	Indstillet af
Jan Maxwell Nørgaard Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber, Dansk Hæmatologisk Selskab og udpeget af Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
<i>Udpegning i gang</i>	Region Nordjylland
Claus Werenberg Marcher Specialeansvarlig overlæge	Region Syd
Morten Krogh Jensen Overlæge, dr.med.	Region Sjælland
Kim Theilgaard-Mønch Afdelingslæge, forskningsgruppeleder	Region Hovedstaden
Henrik Sengeløv Overlæge, dr.med.	Region Hovedstaden
Mette Kudsk Brink Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kan ikke udpege	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Kan ikke udpege	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
--

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	1. juli 2020	Godkendt af Medicinrådet.