

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

## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

## Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette sammenfatter vi i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter [Håndbog for Medicinrådets proces og metode](#) vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Godkendt af Medicinrådet 18. marts 2020

Dokumentnummer: 72542

Versionsnummer: 1.0

© Medicinrådet, 2020. 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

## Indhold

1	Medicinrådets konklusion .....	3
2	Begreber og forkortelser .....	4
3	Introduktion.....	5
3.1	Knoglemarvskræft.....	5
3.2	Elotuzumab .....	6
3.3	Nuværende behandling .....	6
4	Metode .....	7
5	Resultater .....	8
5.1	Hvad er værdien af Elotuzumab i kombination med pomalidomid og dexamethason?.....	8
5.1.1	Litteratur .....	8
5.1.2	Databehandling og analyse.....	8
5.1.3	Evidensens kvalitet.....	12
5.1.4	Effektestimater og kategorier .....	13
5.1.5	Fagudvalgets konklusion .....	19
6	Andre overvejelser .....	20
7	Relation til behandlingsvejledning.....	21
8	Referencer .....	22
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	23
10	Versionslog .....	24
11	Bilag 1: Evidensens kvalitet.....	25
11.1	Cochrane, Risk of Bias.....	25
11.2	GRADE-Tabel .....	26

## 1 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at EloPomDex har en **merværdi af ukendt størrelse** sammenlignet med PomDex. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Den samlede værdi **kan ikke kategoriseres** sammenlignet med PomBorDex. Medicinrådet vurderer, at EloPomDex ikke er et dårligere behandlingsalternativ end PomBorDex, hvad angår effekt. Bivirkningsprofilen er muligvis lettere.

Den samlede værdi **kan ikke kategoriseres** sammenlignet med CarDex. Medicinrådet vurderer, at EloPomDex ikke er dårligere end CarDex, hvad angår effekt og bivirkninger.

### 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.

### Medicinrådet vurderer kvaliteten af de data, der ligger til grund for vurderingen af lægemidlet (evidensens kvalitet) i en af følgende GRADE-kategorier:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.

## 2 Begreber og forkortelser

Bor:	Bortezomib
CAR:	Carfilzomib
CI:	Konfidensinterval
Dex:	Dexamethason
Elo:	Elotuzumab
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC-	
QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment Quality of Life Questionnaire – Cancer (30 items)</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
HDT/STS:	Højdosiskemoterapi med stamcellestøtte
HR:	<i>Hazard ratio</i>
i.v.:	Intravenøs
Len:	Lenalidomid
NK:	<i>Natural killer</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
Pom:	Pomalidomid
RR:	Relativ risiko
s.c.:	Subkutan
SLAMF7:	<i>Signaling lymphocytic activation molecule family member 7 (et protein)</i>

### 3 Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af elotuzumab i kombination med pomalidomid og dexamethason (EloPomDex) til behandling af patienter med knoglemarvskræft, der tidligere har modtaget mindst to behandlinger, er at vurdere den værdi, behandlingen har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Bristol-Myers Squibb. Vi modtog ansøgningen den 5. februar 2020.

Det kliniske spørgsmål er:

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

Vurderingen inkluderer følgende tre komparatorer;

- pomalidomid i kombination med dexamethason (PomDex)
- pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason (PomBorDex)
- carfilzomib i kombination med dexamethason (CarDex)

#### 3.1 Knoglemarvskræft

Knoglemarvskræft (myelomatose) er en uhelbredelig, livstruende og livsforkortende, men behandlingsfølsom hæmatologisk kræftsygdom. Sygdommen skyldes, at én 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, som medfører, at patienten oplever bl.a. træthed og åndenød. Ændringerne i knoglemarven fremmer aktiviteten af celler, som nedbryder knoglerne og reducerer aktiviteten af de celler, som opbygger knoglevæv. Derfor nedbrydes knoglerne, og patienten får øget risiko for knoglebrud, oplever knoglesmerter og får forhøjet kalk i blodet. Hos størstedelen af patienter med myelomatose kan der påvises et protein i blod og urin, som kaldes M-komponent. M-komponenten dannes af de maligne plasmaceller og er et ikkefunktionelt 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. 2.300 patienter anslås at leve med sygdommen [2]. Der diagnosticeres ca. 380 behandlingskrævende patienter om året i Danmark, og medianalder ved diagnose er ca. 71 år [3].

Patienter med god almentilstand, uden betydende komorbiditet og som er yngre end ca. 70 år, behandles med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT/STS) som primærbehandling. Patienter, som modtager denne behandling, har en væsentlig bedre prognose end de, der ikke er kandidater til behandlingen. 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 [4]. Denne gruppe omfatter især de ældste patienter. Uafhængigt af hvilken primærbehandling patienten modtager, vil en lille andel af patienterne ikke respondere (være refraktære) på primærbehandling, og alle patienterne vil på et tidspunkt få et behandlingskrævende tilbagefald (relaps). Årligt vil ca. 380 myelomatosepatienter modtage primærbehandling, heraf vil 320 på et tidspunkt få relaps og modtage første relapsbehandling [3]. Fagudvalget vurderer, at ca. 200 vil få relaps igen og modtage anden relapsbehandling. Patientgruppen er

heterogen i forhold til komorbiditet og respons på tidligere behandlinger, og prognosen afhænger bl.a. af disse faktorer. Den mediane overlevelse for patienter, der er refraktære overfor det immunmodulerende stof lenalidomid og bortezomib, som er en proteasomhæmmer, er i et studie fra 2012 angivet at være ca. 9 måneder [5]. Med nyere behandlingsmuligheder vurderer fagudvalget, at overlevelsen er forbedret og må ligge tættere på den mediane overlevelse på ca. 17 måneder i studiet, der danner grundlag for denne vurdering af EloPomDex [6]. I den danske population vil den forventes lidt lavere, da den indeholder flere patienter med høj alder og komorbiditet.

### 3.2 Elotuzumab

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

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

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

I serier a 28 dage til progression:

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

### 3.3 Nuværende behandling

Behandlingen ved relaps af knoglemarvskræft er medicinsk. Behandlingen er oftest en kombination af flere lægemidler, som angriber kræftcellerne på forskellige måder [7]. Behandlingen er ikke kurativ, så ud over forlænget overlevelse er målet med behandlingen at give patienterne længst mulige perioder med lav sygdomsbyrde og bedst mulig livskvalitet.

I henhold til Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. knoglemarvskræft vil behandlingsvalget til første relaps typisk være kombinationen DaraLenDex (daratumumab, lenalidomid og dexamethason) eller DaraBorDex (daratumumab, bortezomib og dexamethason). Alternativt trestofkombinationerne, EloLenDex (elotuzumab, lenalidomid og dexamethason), CarLenDex (carfilzomib, lenalidomid og dexamethason) eller IxaLenDex (ixazomib, lenalidomid og dexamethason). Ved andet behandlingskrævende relaps, dvs. når patienten har modtaget mindst to tidligere behandlinger, vil behandlingsvalget typisk være CarDex (carfilzomib og dexamethason), PomBorDex (pomalidomid, bortezomib og dexamethason) eller PomDex (pomalidomid og dexamethason).

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

## 4 Metode

Medicinrådets protokol for vurdering af elotuzumab i kombination med pomalidomid og dexamethason beskriver sammen med Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, hvordan vi vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

Det kliniske spørgsmål er:

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

Vurderingen inkluderer følgende effektmål (tabel 1), som er beskrevet nærmere i protokollen.

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

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

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



## 5 Resultater

### 5.1 Hvad er værdien af Elotuzumab i kombination med pomalidomid og dexamethason?

#### 5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer vi den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har foretaget litteratursøgning i overensstemmelse med protokollen og identificeret syv publicerede artikler med data fra i alt tre studier. De inkluderede studier fremgår af tabel 2. Sammen med EPAR'ene for elotuzumab (Empliciti), pomalidomid (Imnovid) og carfilzomib (Kyprolis) vil de tre studier danne grundlag for Medicinrådets vurdering.

**Tabel 2: Oversigt over inkluderede artikler**

Titel	Forfatter og publikationsår	Intervention	Komparator	Studienavn (NCT-nummer)
<i>Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma.</i>	Dimopoulos et al. NEJM, 2018. [6]	EloPomDex	PomDex	ELOQUENT-3 (NCT02654132)
<i>Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open label, multicentre study</i>	Dimopoulos et al. Lancet Oncol., 2016. [8]	CarDex	BorDex	ENDEAVOR (NCT01568866)
<i>Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial.</i>	Dimopoulos et al. Lancet Oncol., 2017. [9]			
<i>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.</i>	Moreau et al., Leukemia, 2017. [10]			
<i>Carfilzomib-Dexamethasone vs Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups.</i>	Orlowski et al., Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. 2019. [11]			
<i>Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: Carfilzomib dexamethasone vs bortezomib dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma</i>	Ludwig et al., Blood Cancer J. 2019. [12]			
<i>Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial.</i>	Richardson et al., Lancet Oncol., 2019. [13]	PomBorDex	BorDex	OPTIMISMM (NCT01734928)

#### 5.1.2 Databehandling og analyse

Nedenfor beskriver vi ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål.

Ansøger baserer deres ansøgning på data fra tre studier. Det ene studie (ELOQUENT-3) er en direkte sammenligning mellem EloPomDex og den ene komparator PomDex. De to andre studier sammenligner bortezomib og dexamethason med henholdsvis PomBorDex (OPTIMISMM) og CarDex (ENDEAVOR). Studierne gennemgås enkeltvis nedenfor.

For den direkte sammenligning mellem EloPomDex og den ene komparator PomDex (ELOQUENT-3) er der direkte sammenlignende analyser for effektmålene *overlevelse*, *PFS* og *behandlingsophør grundet bivirkninger*. Ansøger har beregnet den absolutte forskel i medianoverlevelse og PFS ud fra HR som angivet i metodehåndbogen. Der er uoverensstemmelse mellem de observerede absolutte forskelle mellem studiearmene i studiet og de forskelle, der er beregnet ud fra de relative forskelle, hvilket skyldes at data stammer fra ét studie. Medicinrådet baserer vurderingen på de observerede forskelle, hvor det er muligt og anvender ikke de beregnede forskelle i vurderingen. For effektmålene kvalitativ gennemgang af bivirkninger og livskvalitet er sammenligningen mellem EloPomDex og PomDex narrativ.

For de øvrige komparatorer findes der ikke studier med en direkte sammenligning eller studier med en fælles komparator, der tillader en indirekte sammenligning. Derfor er vurderingen baseret på narrative sammenligninger mellem EloPomDex og de øvrige komparatorer ud fra data i studierne ENDEAVOR og OPTIMISMM.

Studiekarakteristik og baselinekarakteristik for de tre studier er opsummeret i tabel 3 og 4.

**Tabel 3: Studiekarakteristik for de tre inkluderede studier**

	<b>ELOQUENT-3</b>	<b>OPTIMISMM</b>	<b>ENDEAVOR</b>
<b>Studiedesign</b>	Fase 2, randomiseret, ublindat	Fase 3, randomiseret, ublindat.	Fase 3, randomiseret, ublindat
<b>Start</b>	Marts 2016	Januar 2013	Juni 2012
<b>Slut</b>	December 2020	Maj 2022	Februar 2018
<b>Intervention (antal pt.)</b>	EloPomDex (60)	PomBorDex (281)	CarDex (464)
<b>Komparator (antal pt.)</b>	PomDex (57)	BorDex (278)	BorDex (465)
<b>Population</b>	≥ 2 tidligere behandlinger	≥ 1 tidligere behandlinger	1-3 tidligere behandlinger
<b>Stratificering</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antal tidligere behandlinger</li> <li>• ISS sygdomsstadie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antal tidligere behandlinger</li> <li>• Alder</li> <li>• β2-microglobulin-koncentration ved screening</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antal tidligere behandlinger</li> <li>• ISS sygdomsstadie</li> <li>• Tidligere PI-behandling</li> <li>• I.v. eller s.c. adm. af bortezomib</li> </ul>
<b>Primært endepunkt</b>	PFS	PFS	PFS
<b>Sekundære endepunkter</b>	OS, ORR	OS, ORR, sikkerhed	OS, ORR, responsvarighed, andel af patienter med ≥ grad 2 perifer neuropati, sikkerhed
<b>Eksplorative endepunkter</b>	Tid til respons, responsvarighed, sikkerhed og livskvalitet	Livskvalitet	Livskvalitet
<b>Længste opfølgningstid</b>	18,3 mdr.	26,2 mdr.	44,3 mdr.

**Tabel 4: Baselinekarakteristik for de tre inkluderede studier**

	ELOQUENT-3	OPTIMISMM	ENDEAVOR
Medianalder, år	69	67	65
Alder over 65 år, %	62	56	50-55
Tid siden diagnose, år (median)	4,8	4,0	3,7 år
Tidligere HDT/STS, %	52	58	i.o.
Antal tidligere behandlinger (median)	3 (2-8)	2 (1-5)	2 (1-2)
Tidligere ≥ 2 behandlinger, %	100	60	50
Tidligere behandling med lenalidomid, %	98	100	38
Lenalidomidrefraktæritet, %	90	71	24
Proteasomhæmmerrefraktæritet, %	78	13,2	3,2 (bortezomib)
ECOG performancestatus 0*	i.o.	51	48
Højrisiko cytogenetik, %	22	22	21
Creatinin clearance ≥ 60 mL/min	i.o.**	70 %	82 % (≥ 50 mL/min)

*i.o.:* ikke oplyst. *IMiD:* Immunmodulerende stof. *PI:* proteasomhæmmer. \*Alle tre studier inkluderede kun patienter med performance status 0-2. \*\*Patienter med creatinin clearance < 45 mL/min blev ekskluderet.

## ELOQUENT-3

### Karakteristika

Studiet er et ublindt randomiseret fase 2-studie, som sammenligner effekten af EloPomDex (60 patienter) med PomDex (57 patienter). Opfølgningstiden er minimum 9,1 måneder for PFS og minimum 18,3 måneder for overlevelse (data i EPAR).

EloPomDex og PomDex blev doseret som anført under *nuværende behandling*, afsnit 5.

Analyser af primært (PFS) og sekundære effektmål (OS) blev lavet i ITT-populationen.

Fagudvalget bemærker, at studiepopulationen er lille, og at der er kort opfølgningstid, hvilket øger usikkerheden - særligt på bivirkningsdata.

### Population

Patienterne i ELOQUENT-3 havde fået mindst to tidligere behandlinger, inklusive mindst to serier lenalidomid og en proteasomhæmmer. Patienterne var refraktære overfor deres seneste behandlingslinjer og enten refraktære overfor lenalidomid og en proteasomhæmmer eller havde haft progression under seks måneder efter behandling med lenalidomid eller en proteasomhæmmer.

Patientpopulationen stemmer overens med det kliniske spørgsmål og svarer godt til den danske population af patienter, der har modtaget 2-3 tidligere behandlinger, omend patienterne i studiet er lidt yngre, har bedre performance status og nyrefunktion som det ofte er tilfældet for kliniske studier. I studiet er patienter med creatinin clearance under 45 mL/min ekskluderet, selv om der ikke er kliniske årsager til at udelukke patienter med dårlig nyrefunktion, da hverken elotuzumab eller pomalidomid er forbundet med nyrepåvirkning.

Sammenlignet med ENDEAVOR og OPTIMISMM er patienterne længere henne i deres behandlingsforløb. 90 % af patienterne er refraktære overfor lenalidomid, og knap 80 % er refraktære overfor en proteasomhæmmer.

## OPTIMISMM

### Karakteristika

Studiet er et ublindt randomiseret fase 3-studie, som 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).

PomBorDex blev administreret indtil progression:

- Pomalidomid 4 mg (anbefalet startdosis) p.o. på dag 1-14 i gentagne 21-dages serier til progression.
- Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> i.v. eller s.c. på dag 1, 4, 8 og 11 i serie 1-8. Fra serie 9 og frem gives bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> s.c. på dag 1 og 8.
- Dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i serie 1-8. Fra serie 9 og frem gives dexamethason 20 mg p.o. på dag 1, 2, 8, og 9.

BorDex blev administreret som i interventionsarmen. 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. Analyser af primært (PFS) og sekundære effektmål (OS) blev lavet i ITT-populationen.

### Population

Det var et inklusionskriterie, at patienterne tidligere var behandlet med lenalidomid i mindst to serier, og de måtte gerne være lenalidomidrefraktære. Patienterne måtte gerne være behandlet med og være refraktære overfor bortezomib. Baselinekarakteristika er overordnet set ligeligt fordelt i de to arme og er opsummeret i tabel 3.

Patientpopulationen adskiller sig fra populationen i det kliniske spørgsmål, idet patienterne er tidligere i deres behandlingsforløb, og 40 % kun har modtaget én tidligere behandling.

Ligesom i ELOQUENT-studiet er der en høj andel af lenalidomidrefraktære patienter (71 %), men kun 13 % er refraktære overfor en proteasomhæmmer mod 78 % i ELOQUENT-studiet.

For PFS er der data for subgruppen af patienter, der tidligere har modtaget mindst to tidligere behandlinger. Da den subgruppe må forventes at ligne den danske population bedre, fordi den er længere i behandlingsforløbet, inkluderes data herfra i vurderingen, hvor det er muligt.

## ENDEAVOR

### Karakteristika

ENDEAVOR er et ublindt randomiseret fase 3-studie, som sammenligner effekten af CarDex (464 patienter) med effekten af BorDex (465 patienter).

CarDex administreres i serier a 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 a 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.

Analysen af effekt (PFS, OS) blev lavet i ITT-populationen, og analysen af sikkerhed blev lavet i safety-populationen.

#### *Population*

De inkluderede patienter skulle have dokumenteret partielt repons på mindst én tidligere behandling. Tidligere behandling måtte gerne inkludere en proteasomhæmmer (carfilzomib eller bortezomib), hvis de havde opnået mindst partielt respons på den behandling, ikke var ophørt pga. toksicitet og ikke havde modtaget behandling med en proteasomhæmmer i mindst seks måneder før inklusion i studiet. Myokardieinfarkt eller klasse 3 eller 4 hjertesvigt (ifølge New York Heart Association) indenfor de seneste fire måneder var et eksklusionskriterie i studiet. Baselinekarakteristika er overordnet set ligeligt fordelt i de to arme og opsummeret i tabel 4.

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 ELOQUENT og OPTIMISSM er henholdsvis 98 og 100 % tidligere behandlet med lenalidomid, og 100 henholdsvis 60 % af patienterne i de to studier har fået to eller flere tidligere behandlinger. Patienterne i den samlede patientpopulation i ENDEAVOR er dermed tidligere i deres behandlingsforløb end patientpopulationen i ELOQUENT-3. I overensstemmelse hermed er andelen af patienter, der er refraktære overfor lenalidomid og/eller en proteasomhæmmer, væsentligt mindre i ENDEAVOR end i de to andre studier.

I ENDEAVOR er der publicerede subgruppeanalyser for subgruppen, der har modtaget 2-3 behandlinger inklusive lenalidomid. Den subgruppe må forventes at ligne patientpopulationen i ELOQUENT-3 og den danske population defineret i det kliniske spørgsmål bedre, hvorfor data fra denne subgruppe vil anvendes i vurderingen, hvor det er muligt. Hvorvidt subgruppen var prædefineret er uklart.

### 5.1.3 Evidensens kvalitet

Fagudvalget har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 1).

GRADE-profilen for den direkte sammenligning mellem EloPomDex og PomDex kan ses i bilag 1. Der er ikke foretaget GRADE-vurderinger af de narrative sammenligninger. Risk of bias er vurderet for alle tre studier ved Cochranes Risk of bias 2.0-værktøjet og fremgår ligeledes af bilag 1.

Det er nedgraderet for inkonsistens og unøjagtighed for alle effektmål. Det skyldes, at datagrundlaget udgøres af kun ét studie, og dermed kan resultaterne være inkonsistente i forhold til fremtidige sammenlignelige studier. Da studiepopulationen er lille, er effektestimatere behæftet med usikkerhed; det vil sige, at de resultater, der er i studiet, er unøjagtige. Studiet er ublindt, hvilket giver en risiko for bias for effektmålet *behandlingsophør på grund af uønskede hændelser*, da behandlingsophøret kan være påvirket af patienternes viden om, hvilken behandling de får. Derfor er der også nedgraderet for risk of bias for effektmålet *behandlingsophør*.

Evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

#### 5.1.4 Effektestimater og kategorier

##### Sammenligning med PomDex

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for sammenligningen mellem EloPomDex og PomDex.

Fagudvalget vurderer, at EloPomDex til patienter med knoglemarvskræft giver en **merværdi af ukendt størrelse** sammenlignet med PomDex. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

I tabel 5 herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede værdier, den samlede kategori for lægemidlet og kvaliteten af den samlede evidens.

**Tabel 5: Kategorier og resultater for sammenligning mellem EloPomDex og PomDex**

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	Ikke beregnet*	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,54 (0,30-0,96)	Merværdi af ukendt størrelse	Merværdi af ukendt størrelse
	Median PFS	Vigtigt	5,6 mdr.	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,54 (0,34-0,86)	Moderat merværdi	
Behandlingsophør / bivirkninger	Andel der ophører behandling på grund af uønskede hændelser (10 %-point)	Kritisk	-5,3 %-point (-14,7-13,8)	Kan ikke kategoriseres	RR: 0,78 (0,39-1,59)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Kvalitativ gennemgang	Vigtigt	Ikke relevant da vurderingen er kvalitativ				
Livskvalitet	Antal points ændring over tid målt med EORTC QLQC30 (10 point)	Vigtigt	Ingen data	Kan ikke kategoriseres	Ingen data	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Merværdi af ukendt størrelse					
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Meget lav					

\*Medianen er kun nået i komparatorarmen.

##### Sammenligning med PomBorDex

Den samlede værdi af EloPomDex sammenlignet med PomBorDex **kan ikke kategoriseres**, da vurderingen er baseret på en narrativ sammenligning, jf. Medicinrådets metoder. Fagudvalget vurderer, at EloPomDex samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end PomBorDex.

Effektestimaterne fra de to studier, der udgør datagrundlaget præsenteres under gennemgangen af hvert effektmål.

##### Sammenligning med CarDex

Den samlede værdi af EloPomDex sammenlignet med CarDex **kan ikke kategoriseres**, da vurderingen er baseret på en narrativ sammenligning, jf. Medicinrådets metoder. Fagudvalget vurderer, at EloPomDex samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end CarDex.

Effektestimaterne fra de to studier, der udgør datagrundlaget præsenteres under gennemgangen af hvert effektmål.

### Overlevelse

Fagudvalget ønskede at se effektmålet *overlevelse* opgjort som medianoverlevelse. Såfremt overlevelsedata ikke var modent, ønskede fagudvalget at supplere med data for PFS som et vigtigt effektmål. I ELOQUENT-3 er data for medianoverlevelse ikke modent, hvorfor både overlevelse og PFS vil indgå i vurderingen. Modenheden blev vurderet ud fra, om medianerne er nået, og om der er mange censureringer, der ligger omkring medianen på Kaplan-Meier-kurven. Kun i PomDex-armen er PFS-data modent ved opfølgningstiden på minimum 9,1 måneder, hvorfor data skal tolkes med forsigtighed.

De mediane overlevelser og PFS-værdier for de tre studier er vist i tabel 6.

**Tabel 6: Data for overlevelse (OS) og PFS fra de tre studier.**

	ELOQUENT-3		OPTIMISMM		ENDEAVOR	
	EloPomDex	PomDex	PomBorDex	BorDex	CarDex	BorDex
Medianoverlevelse, måneder	i.n. (24,9-NE)	17,4 (13,8-NE)	40,5 (29,83-NE)	30,5 (24,6-35,9)	39,5*	28,4*
HR for overlevelse	0,54 (0,30-0,96)		0,91 (0,70-1,18)		0,75 (0,59-0,96)	
Median PFS, måneder	10,3 (6,5-NE)	4,7 (2,8-7,6)	11,2 (6,66-13,73)	7,1 (5,88-8,48)	9,7*	6,6*
HR for PFS	0,54 (0,34-0,86)		0,61 (0,49-0,77)**		0,73 (0,53-1,01)	

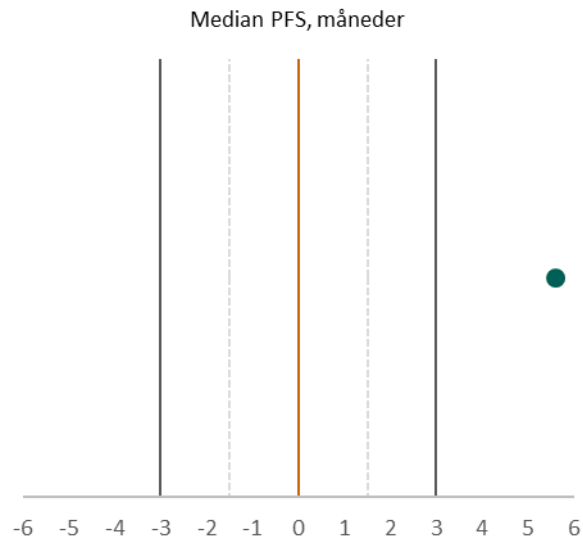
\*Data fra subgruppen der har modtaget 2-3 behandlinger. NE = not estimatable. \*\* HR for subgruppen der har modtaget > 1 tidligere behandling er HR: 0,63 (0,48-0,83).

### Sammenligning med PomDex

Forskellen i medianoverlevelse mellem de to arme kan ikke beregnes, da medianen kun er nået i komparatorarmen. Derfor kan den foreløbige værdi for den absolutte forskel ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Den relative effektforskel for overlevelse baseret på det seneste data cut-off med en opfølgningstid på minimum 18,3 måneder (data fra EPAR) er HR 0,54 (0,30-0,96), hvilket kategoriserer EloPomDex med en foreløbig merværdi af ukendt størrelse.

For PFS er den absolutte forskel mellem den mediane PFS i de to arme 5,6 måneder, afbildet i figur 1 herunder. Punkttestimatet afspejler en klinisk relevant forskel, men da der ikke kan beregnes et konfidensinterval omkring forskellen, kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres. Den relative effektforskel baseret på en opfølgningstid på 9,1 måned er HR 0,54 (0,34-0,86), hvilket giver en foreløbig moderat merværdi.



**Figur 1.** Punktestimat for den absolutte forskel mellem EloPomDex og PomDex for median PFS (5,6 mdr.). Den midterste linje indikerer ingen forskel (0). De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Data for både overlevelse og PFS er umodent, idet der er mange censureringer før medianen, hvilket gør det sandsynligt, at tidspunktet for medianen ændrer sig ved en længere opfølgningstid. Den usikkerhed bør afspejles i den aggregerede kategori for effektmålet, som fagudvalget derfor vurderer at være merværdi af ukendt størrelse.

#### *Sammenligning med PomBorDex*

Sammenligningen med PomBorDex er narrativ baseret på data fra ELOQUENT-3 og OPTIMISMM. Derfor kan den samlede værdi ikke kategoriseres. Data for overlevelse og for PFS er umodent, og studiepopulationerne er forskellige, hvilket vanskeliggør en sammenligning.

#### *Sammenligning med CarDex*

Sammenligningen med CarDex er narrativ, baseret på data fra ELOQUENT-3 og ENDEAVOR. Data for overlevelse og for PFS er umodent. Studiepopulationerne er forskellige, hvilket vanskeliggør en sammenligning. Den samlede værdi kan ikke kategoriseres.

Baseret på data for medianoverlevelse og PFS vurderer fagudvalget, at EloPomDex ikke ser ud til at være dårligere end hverken PomBorDex eller CarDex. Baseret på den nedre grænse i konfidensintervallet for den mediane overlevelse (tabel 5) vurderer fagudvalget, at der er en høj sandsynlighed for, at medianen ligger over 25 måneder. Dette er en god effekt i sammenligning med PomBorDex og CarDex, når der tages højde for, at populationen er senere i behandlingsforløbet end populationerne i de andre studier.

Data for PFS ligger i samme størrelsesorden på tværs af de tre studier, hvilket understøtter, at EloPomDex ikke er dårligere end hverken PomBorDex eller CarDex.



### Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

Data for behandlingsophør fra de tre studier er gengivet i tabel 7.

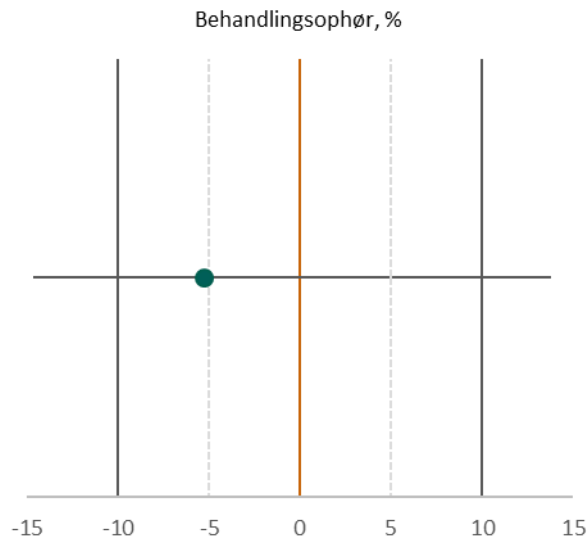
**Tabel 7: Data for behandlingsophør fra de tre studier.**

	ELOQUENT-3		OPTIMISM		ENDEAVOR	
	EloPomDex	PomDex	PomBorDex	BorDex	CarDex	BorDex
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (%)	18,3	23,6	28,8	18,9	22,5*	23,1*
RR	0,78 (0,39-1,59)		1,52 (1,12-2,07)		0,97 (0,70-1,36)**	

\*Data fra subgruppen der har modtaget 2-3 behandlinger. \*\*Beregnet på baggrund af data i den endelige ansøgning.

### Sammenligning med PomDex

Sammenligningen med PomDex baserer sig på data fra den direkte sammenligning i ELOQUENT-3. Der ses et højere frafald i PomDex-armen og den absolutte forskel mellem de to studiearme er -5,3 %-point (-14,7-13,8), afbildet på figur 2 herunder. Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervaller ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres efter Medicinrådets metode.



**Figur 2.** Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel mellem EloPomDex og PomDex (-5,3 %-point) for behandlingsophør grundet uønskede hændelser. Den midterste linje indikerer ingen forskel (0). De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den relative forskel mellem de to studiearme er RR 0,78 (0,39-1,59). På grund af det brede konfidensinterval, der rummer både positiv og negativ værdi, kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres.

De tilsyneladende færre tilfælde af behandlingsophør i EloPomDex-armen kan skyldes færre sygdomsrelaterede hændelser pga. en mere effektiv behandling. Fagudvalget bemærker, at der også er forhold vedrørende studiedesignet, der bidrager til usikkerheden, f.eks. det ublindede design, det lille antal patienter og den korte opfølgningstid.

### Sammenligning med PomBorDex

Sammenligningen med PomBorDex er narrativ og baserer sig på data fra studierne ELOQUENT-3 og OPTIMISMM. Værdien for effektmålet kan ikke kategoriseres.

Data for behandlingsophør fra OPTIMISMM-studiet indikerer, at tillæg af pomalidomid til bortezomib og dexamethason øger behandlingsophøret sammenlignet med bortezomib og dexamethason alene. Tillæg af elotuzumab til pomalidomid og dexamethason ser ikke ud til at have samme negative effekt i en ellers lidt ældre og mere syg population.

#### *Sammenligning med CarDex*

Sammenligningen med CarDex er narrativ og baserer sig på data fra studierne ELOQUENT-3 og ENDEAVOR. Værdien for effektmålet kan derfor ikke kategoriseres.

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

Ansøger har indsendt data for uønskede hændelser i stedet for bivirkninger. Bivirkninger udgør den delmængde af uønskede hændelser, som vurderes at være relateret til behandlingen og er derfor følsom overfor risiko for bias, hvis studiet er ublindat. Da alle tre inkluderede studier er ublindede, vurderer fagudvalget, at det indsendte data for uønskede hændelser kan danne grundlag for vurderingen. Ansøger har indsendt en opgørelse med uønskede hændelser, der optræder hos mere end 10 % af patienterne i en af studiearmene fra de tre studier. Fagudvalget har medtaget de væsentligste hændelser i tabel 8.

Fagudvalget bemærker, at sammenligningen på tværs af de tre studier er vanskelig pga. de forskellige opfølgningstider, og at forskelle mellem studiearmene er forbundet med stor usikkerhed. ELOQUENT-3 er et væsentligt mindre studie end de to andre, hvilket betyder, at sandsynligheden for at detektere sjældne bivirkninger er mindre for EloPomDex.

Andelen af patienter med hæmatologiske hændelser er høj, men sammenlignelige for de fire behandlingstyper. Fagudvalget bemærker, at den tilsyneladende højere hæmatologiske toksicitet i PomDex-armen kan skyldes en dårligere effekt af PomDex i patientpopulationen. Andelen af patienter med grad 3/4 lymfopeni er højere for EloPomDex, men tilsyneladende ikke forbundet med flere infektioner. Fagudvalget vurderer, at de hæmatologiske bivirkninger er håndterbare, da de ofte kan afhjælpes ved dosisreduktion, transfusioner og ved neutropeni GCSF.

Perifer sensorisk neuropati, som er generende for patienten og kan være irreversibel, er typisk forbundet med bortezomibholdige behandlinger. Der er ikke data for neuropati for EloPomDex.

Behandling med EloPomDex ser ud til at være forbundet med en lavere andel af patienter, som oplever diarré, træthed og øvre luftvejsinfektioner sammenlignet med CarDex og PomBorDex. Dette er også gældende for træthed af sværhedsgrad 3 og 4, mens andelen af de resterende grad 3 og 4 bivirkninger er sammenlignelig mellem behandlingerne på nær hypertension, som er hyppigere ved behandling med CarDex.

Generelt vurderer fagudvalget, at bivirkningsprofilen ikke er dårligere for EloPomDex end for de tre komparatorer, og at EloPomDex ser ud til at være forbundet med færre bivirkninger end PomBorDex og CarDex, hvilket stemmer overens med den kliniske erfaring med elotuzumab som et veltolereret stof. Usikkerheden vedrørende data er dog stor på grund af ELOQUENT-3's korte opfølgningstid og lille størrelse. Derfor er der ikke grundlag for at skelne mellem de fire behandlinger, hvad angår bivirkningstyngden.

**Tabel 8: Udvalgte uønskede hændelser af relevans for vurderingen.**

Udvalgte uønskede hændelser af relevans for vurderingen								
	Alle hændelser, % (hyppighed > 10 %)				Grad 3+4 hændelser, %			
	ELOQUENT 3		OPTIMISMM		ENDEAVOR		ENDEAVOR	
	EloPomDex	PomDex	PomBorDex	CarDex	EloPomDex	PomDex	PomBorDex	CarDex
<b>Infektioner og manifestationer</b>								
Øvre luftvejsinfektioner	11,7	14,5	20,9	20,3	0	1,8	i.o.	1,7
Bronkitis	10	9	14	16,4	1,7	1,8	i.o.	2,8
Lungebetændelse	6,7	10,9	19,1	8,9	5,0	9,1	11,5	8,4
<b>Gastrointestinale bivirkninger</b>								
Forstoppelse /obstipation	21,7	10,9	36,7	14,7	1,7	0	2,5	0,4
Diarré	18,3	9,1	33,8	30,9	i.o.	i.o.	7,2	3,9
<b>Hæmatologiske bivirkninger</b>								
Neutropeni	23,3	30,9	46,8	5,4	13,3	27,3	41,7	2,4
Trombocytopeni	15	18,2	36,7	20,5	8,3	5,5	27,3	8,9
Anæmi	25	36,4	28,4	39,3	10	20	14,0	16,4
Lymfopeni	10,0	1,8	i.o.	5,6	8,3	1,8	4,3	4,8
Leukopeni	8,3	5,5	11,5	i.o.	8,3	3,6	5,4	1,1
<b>Neurologiske bivirkninger</b>								
Perifer sensorisk neuropati	i.o.	i.o.	47,8	5,8	i.o.	i.o.	8,3	0,2
<b>Kardiovaskulære bivirkninger</b>								
Hypertension	1,7	3,6	6,5	24,8	1,7	0	2,9	14,5
Hjertesygdom	12	11	22,7	i.o.	i.o.	i.o.	1,1	2,6
Lungeemboli	i.o.	i.o.	4,0	1,9	i.o.	i.o.	4,0	1,9
<b>Generelle gener</b>								
Træthed (Fatigue)	15	16,4	37,1	29,4	0	3,6	8,3	6,7
Muskelkrampe	13,3	5,5	18,6	9,4	i.o.	i.o.	i.o.	i.o.

*i.o. ikke oplyst*

### *Livskvalitet (vigtigt)*

#### *Sammenligningen med PomDex*

Data for livskvalitet i ELOQUENT-3-studiet er ikke publiceret. Livskvalitet blev målt med EQ-5D-3L. Værdien for effektmålet kan ikke kategoriseres, da der ikke er publicerede data.

#### *Sammenligningen med PomBorDex.*

Livskvalitet blev målt med det cancerspecifikke spørgeskema EORTC-QLQ-C30 i OPTIMISMM. Der var ingen forskel mellem de to studierarme (PomBorDex og BorDex). Da der ikke er data fra ELOQUENT-3-studiet, er det ikke muligt at sammenligne effekten på livskvalitet mellem behandlingerne. Derfor kan værdien for effektmålet ikke kategoriseres.

#### *Sammenligningen med CarDex*

Livskvalitet blev målt med det cancerspecifikke spørgeskema EORTC-QLQ-C30 i ENDEAVOR-studiet. Der var ingen forskel mellem de to studierarme (CarDex og BorDex). Da der ikke er data fra ELOQUENT-3-studiet, er det ikke muligt at sammenligne effekten på livskvalitet mellem behandlingerne. Derfor kan værdien for effektmålet ikke kategoriseres.

### 5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at EloPomDex sammenlignet med PomDex har en **merværdi af ukendt størrelse**. Evidensens kvalitet er meget lav.

Værdien af EloPomDex sammenlignet med PomBorDex og CarDex **kan ikke kategoriseres**, da det ikke er muligt at gennemføre statistiske sammenlignende analyser, jf. Medicinrådets metoder. Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.

#### *Sammenligningen med PomDex*

Fagudvalget vurderer, at data for overlevelse og PFS tilsammen giver EloPomDex en merværdi af ukendt størrelse sammenlignet med PomDex, usikkerheden vedrørende datamodenhed taget i betragtning.

Værdien for effektmålet *behandlingsophør* kan ikke kategoriseres pga. stor usikkerhed om effektestimatet. Tillægget af elotuzumab til pomalidomid og dexamethason ser ikke ud at påvirke behandlingsophøret i en negativ retning, hvilket indikerer, at EloPomDex tolereres godt.

Den kvalitative gennemgang af bivirkninger viser ikke væsentlige forskelle mellem de to behandlinger, hvilket er i overensstemmelse med fagudvalgets kliniske erfaring, som er at elotuzumab generelt er veltolereret.

Der er ingen data for livskvalitet, hvorfor værdien for det effektmål ikke kan kategoriseres.

Samlet set vurderer fagudvalget at EloPomDex har en **merværdi af ukendt størrelse** sammenlignet med PomDex. Fagudvalget har lagt vægt på merværdien for det kritiske effektmål *overlevelse* i kombination med en bivirkningsprofil, der ikke er væsentligt forskellig fra PomDex. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Kun for de patienter, der ikke ønsker en intravenøs behandling, vil PomDex være at foretrække.

#### *Sammenligningen med PomBorDex*

Fagudvalget vurderer, at effekten af EloPomDex på *overlevelse* og *PFS* er sammenlignelig med effekten af PomBorDex, usikkerheden på sammenligningen hvad angår forskelle i studiepopulationer taget i betragtning.

Hvor tillægget af pomalidomid til bortezomib og dexamethason i OPTIMISMM øger behandlingsophøret, ser tillægget af elotuzumab til pomalidomid og dexamethason ikke ud til at øge behandlingsophøret i ELOQUENT-3. Det er i overensstemmelse med fagudvalgets kliniske erfaring, at elotuzumab generelt er veltolereret.

Hvad angår bivirkninger, tyder data for uønskede hændelser på, at bivirkningsprofilen er sammenlignelig, muligvis mindre generende for EloPomDex i forhold til PomBorDex. Sammenligningen er dog vanskelig og på usikkert grundlag på grund af forskelle i studiepopulationer, kort opfølgningstid og lille studiepopulation i ELOQUENT-3-studiet.

Den samlede værdi **kan ikke kategoriseres** sammenlignet med PomBorDex. Samlet set vurderer fagudvalget, at EloPomDex ikke er et dårligere behandlingsalternativ end PomBorDex, hvad angår effekt. EloPomDex har muligvis en lettere bivirkningsprofil, og det er en fordel, at behandlingskombinationen ikke indeholder bortezomib, som mange patienter vil være behandlet med tidligere.

#### *Sammenligningen med CarDex*

Fagudvalget vurderer, at effekten af EloPomDex på *overlevelse* og *PFS* ikke er dårligere sammenlignet med effekten af CarDex. CarDex er undersøgt i en population, der er tidligere i behandlingsforløbet og med lavere andel af proteasomhæmmerrefraktære patienter, og det er derfor rimeligt at antage, at effekten af

CarDex ville være mindre i studiepopulationen fra ELOQUENT og den danske population svarende til indikationen.

Data tyder ikke på at der er forskel på, hvor mange patienter der ophører behandlingen på grund af uønskede hændelser.

Data for uønskede hændelser tyder på, at bivirkningstygden for EloPomDex er sammenlignelig med bivirkningstygden for CarDex, omend sammenligningen er vanskelig på grund af forskelle i studiepopulationer, kort opfølgningstid og lille studiepopulation i ELOQUENT-3-studiet.

Den samlede værdi **kan ikke kategoriseres** sammenlignet med CarDex. Samlet set vurderer fagudvalget, at EloPomDex ikke er dårligere end CarDex, hvad angår effekt og bivirkninger.

#### *Samlet vurdering*

Fagudvalget vurderer, at EloPomDex er at foretrække fremfor PomDex i den danske population, der tidligere har modtaget mindst to behandlinger. Vurderingen er baseret på en bedre effekt og bedre bivirkningsprofil. Typisk vil de patienter, der i dag behandles med PomDex, have modtaget tre tidligere behandlinger, hvilket svarer til det mediane antal tidligere behandlinger i ELOQUENT-3.

Fagudvalget vurderer, at EloPomDex ikke er et dårligere behandlingsalternativ end PomBorDex og CarDex, som i dansk klinisk praksis typisk anvendes til patienter, der tidligere har modtaget to behandlinger. De to forudgående behandlinger er oftest en primærbehandling indeholdende bortezomib og lenalidomid efterfulgt af et daratumumabholdigt regime. EloPomDex er i ELOQUENT-3-studiet vist at være effektiv i en population med høj andel af proteasomhæmmer- og lenalidomidrefraktæritet. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at EloPomDex vil være et egnet behandlingsvalg i den danske population, der efter to eller tre behandlinger igen er behandlingskrævende.

En patient på det behandlingsstadium vil typisk være behandlingsnaiv overfor både pomalidomid og elotuzumab. Samtidig tyder data på, at elotuzumab er skånsom for patienten og derfor velegnet til patienter, som er sent i deres sygdomsforløb, og som har været behandlet med bortezomib.

Forudgående behandling med et pomalidomidholdigt regime vil udelukke en ny behandling indeholdende pomalidomid.

## 6 Andre overvejelser

Fagudvalget har i protokollen stillet spørgsmål til ansøger vedrørende valg af behandlinger efter EloPomDex, hvorvidt der er et alternativ til H2-blokker, hvilken administrationsvej der anvendes ved dexamethason præmedicinering og effekten af elotuzumab efter behandling med daratumumab.

#### *Påvirkning af efterfølgende behandlingslinjer*

Ansøger har ikke data, der viser, hvordan anvendelse af EloPomDex påvirker valg af efterfølgende behandlinger. Ansøger har i den sundhedsøkonomiske analyse angivet daratumumab-monoterapi og BorDex som mulige behandlingsvalg efter EloPomDex. Fagudvalget vurderer, at en meget lille andel af den danske patientpopulation vil være kandidater til daratumumab, da langt de fleste vil have været behandlet med et daratumumabholdigt regime i 2. linje. Så godt som ingen patienter vil blive behandlet med BorDex på dette tidspunkt i behandlingsforløbet. Efter EloPomDex vil eneste tilbageværende behandlingsmuligheder reelt være nye lægemidler i protokol eller ældre behandlinger som thalidomid og cyclofosamid.

Fagudvalget skønner, at såfremt EloPomDex tages i brug, vil det forventeligt erstatte 80 % af PomDex, 10 % af CarDex og 90 % af PomBorDex.

#### *Administrationsvej for dexamethason i forbindelse med præmedicinering*

Fagudvalget bad ansøger redegøre for, hvorfor det i SPC'et er angivet, at dexamethason som præmedicinering til elotuzumab skal gives intravenøst, når det ellers doseres oralt. Ansøger angiver, at de ikke har data for infusionsrelaterede bivirkninger ved elotuzumab, hvis dexamethason som præmedicinering doseres oralt. Fagudvalget bemærker, at der i de forskellige regioner er lidt forskellig praksis og baseret på fagudvalgets erfaring, er der ikke forskel på, om det gives oralt eller intravenøst.

#### *Alternativ H2-blokker*

Udover dexamethason gives præmedicinering med en H1- og en H2-blokker samt paracetamol for forebyggelse af infusionsrelaterede reaktioner. Fagudvalget ønskede belyst, om ansøger anbefaler en alternativ H2-blokker, hvis ikke ranitidin er tilgængelig.

Ansøger angiver, at der i EMAs produktresumé står, at præmedicinering inkluderer ranitidin eller tilsvarende (f.eks. cimetidin eller famotidin). Fagudvalget bemærker, at cimetidin er forbundet med mange lægemiddelinteraktioner. I situationer, hvor ranitidin ikke har været tilgængeligt, bemærker fagudvalget, at der ikke er dårlige erfaringer med at udelade en H2-blokker fra præmedicineringen.

#### *Erfaring med behandlingskombinationer indeholdende elotuzumab efter behandling med et daratumumabholdigt regime*

Fagudvalget efterspørger data for effekten af elotuzumab efter daratumumab, idet det bedst afspejler et behandlingsforløb i dansk klinisk praksis, men kun ca. 2 % af patienter i ELOQUENT-3 tidligere var behandlet med daratumumab.

Ansøger angiver, at der ikke findes data fra randomiserede studier, men henviser til et observationelt studie for at belyse effekten af elotuzumab efter behandling med daratumumab. Baseret på real world-data er elotuzumab i studiet en af de behandlinger, der anvendes i længst tid efter et daratumumabholdigt regime, hvilket indikerer, at elotuzumab har effekt efter behandling med daratumumab.

## 7 Relation til behandlingsvejledning

Fagudvalget har foreløbig placeret EloPomDex under 'anvend' til 2. relapsbehandling i Medicinrådets behandlingsvejledning for knoglemarvskræft. Det kan få betydning for lægemiddelrekommandationen.

## 8 Referencer

1. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2017. 2017;[Danish].
2. Kræftens Bekæmpelse. Statistik om myelomatose [internet]. 2019 [citeret 20. februar 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/myelomatose-knoglemarvskraeft/statistik-myelomatose/>
3. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose). København; 2019.
4. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Dansk Myelomatose Database [internet]. [citeret 10. oktober 2017]. Tilgængelig fra: <http://www.myeloma.dk>
5. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*. 2012;26(1):149–57.
6. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2018;379(19):1811–22.
7. Komarova NL, Boland CR. Cancer: calculated treatment. *Nature*. 2013;499(7458):291–2.
8. 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*. 2016;17(1):27–38.
9. 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*. 2017;18(10):1327–37.
10. 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*. 2017;31(1):115–22.
11. Orłowski 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*. 2019;19(8):522-530.e1.
12. 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*. 2019;9(3):23.
13. 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 (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):781–94.

## 9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende knoglemarvskræft

<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>
--



## 10 Versionslog

<b>Version</b>	<b>Dato</b>	<b>Ændring</b>
1.0	18. marts 2020	Godkendt af Medicinrådet.

## 11 Bilag 1: Evidensens kvalitet

### 11.1 Cochrane, Risk of Bias

Vurdering af risiko for bias ved Cochranes RoB 2.0 assessment tool.

	<b>ELOQUENT-3*</b>	<b>OPTIMISMM**</b>	<b>ENDEAVOR***</b>
<b>Risiko for bias i randomiseringsprocessen</b>	<i>lav</i>	<i>lav</i>	<i>lav</i>
<b>Risiko for bias grundet afvigelser fra tilsigtet intervention (effekt af tildeling til intervention)</b>	<i>forbehold</i>	<i>forbehold</i>	<i>forbehold</i>
<b>Manglende data for effektmål</b>	<i>lav</i>	<i>forbehold</i>	<i>forbehold</i>
<b>Risiko for bias ved indsamlingen af data</b>	<i>forbehold</i>	<i>forbehold</i>	<i>forbehold</i>
<b>Risiko for bias ved udvælgelse af resultater der rapporteres</b>	<i>Lav</i>	<i>lav</i>	<i>lav</i>
<b>Overordnet risiko for bias</b>	<i>forbehold</i>	<i>forbehold</i>	<i>lav</i>

\* Det bemærkes at *The investigators collected the data, which were maintained by the sponsors. The manuscript was prepared with assistance from professional medical writers who were funded by Bristol-Myers Squibb. The authors contributed to the development of the manuscript, approved the final version, and vouch for the accuracy and completeness of the data and for the fidelity of the trial to the protocol.*

\*\* Det bemærkes 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.*

\*\*\* Det bemærkes, at en stor del af medforfatterne har økonomiske interessekonflikter og *The funder collaborated with the authors in the interpretation of the data.*

## 11.2 GRADE-Tabel

### GRADE-profil EloPomDex vs. PomDex (ELOQUENT-3)

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	Randomiseret undersøgelse	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>b</sup>	Ingen	60	57	HR: 0,54 [0,30; 0,96]	-	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
PFS, median (måneder)												
1	Randomiseret undersøgelse	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>b</sup>	Ingen	60	57	HR: 0,54 [0,34; 0,86]	5,6	⊕⊕○○ LAV	VIGTIGT
Behandlingsophør på grund af uønskede hændelser (%-point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig <sup>c</sup>	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>b</sup>	Ingen	60	55	RR: 0,78 [0,39; 1,59]	-5,3 (-14,7 – 13,8)	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Livskvalitet												
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
<i>CI: Konfidensinterval; HR: Hazard ratio; RR: Relativ risiko</i> <i>a. Der er kun data fra ét studie. Derfor nedgraderes ét niveau for inkonsistens.</i> <i>b. Der er et bredt konfidensinterval, hvilket indikerer stor usikkerhed om estimatet. 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>												