

Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid som mulig standardbehandling til knoglemarvskræft efter højdosis kemoterapi med stamcellestøtte

Handelsnavn	Revlimid®
Generisk navn	Lenalidomid
Firma	Celgene
ATC-kode	L04AX04
Virkningsmekanisme	Lenalidomid er en thalidomidanalog med immunmodulerende, antiangiogenetisk og antineoplastisk virkning.
Administration/dosis	Den anbefalede startdosis er 10 mg oralt én gang dagligt kontinuerligt (på dag 1-28 i gentagne cyklusser af 28-dages varighed) til sygdomsprogression eller intolerans. Efter 3 cyklusser med lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling kan dosis øges til 15 mg oralt én gang dagligt, hvis dette tolereres.
EMA-indikation	Lenalidomid som monoterapi er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret knoglemarvskræft hos voksne patienter, der har gennemgået autolog stamcelletransplantation.
Godkendelsesdato	30. januar 2019
Offentliggørelsesdato	14. februar 2019
Dokumentnummer	42615
Versionsnummer	1.1
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se afsnit 7

Om Medicinrådet:

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

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som 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.

Indhold

1	Medicinrådets anbefaling.....	4
2	Introduktion.....	4
2.1	Om indikationen.....	4
2.2	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
3	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi.....	5
4	Høring.....	5
5	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag.....	5
6	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
7	Sammensætning af fagudvalg.....	6
8	Bilag.....	7

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid som mulig standardbehandling til patienter med knoglemarvskræft, der har modtaget højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.

Anbefalingen er baseret på vurderingen af lægemidlets kliniske merværdi i forhold til placebo. Vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid blev kategoriseret som havende vigtig klinisk merværdi, men er med den nuværende aftalepris forbundet med en væsentlig omkostningsforøgelse, der er ude af proportion med den kliniske merværdi. Medicinrådet finder derfor ikke anledning til at anbefale lægemidlet til standardbehandling.

Det kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er, som følger:

Hvilken klinisk merværdi tilbyder lenalidomid sammenlignet med placebo som vedligeholdelsesbehandling til nyligt diagnosticerede patienter med myelomatose, som har gennemgået behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte?

2 Introduktion

2.1 Om indikationen

Myelomatose er en uhelbredelig, men behandlingsfølsom kræftsygdom, som skyldes proliferation af maligne plasmaceller i knoglemarven. I Danmark er der ca. 100 patienter årligt, som kandiderer til behandling med lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling efter højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. Deres nuværende prognose er en median overlevelse på ca. 7 år og en median progressionsfri overlevelse på ca. 32 måneder.

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den endelige ansøgning den 13. november 2017.

Vurderingsrapporten, version 1.0, blev præsenteret på rådsmødet den 13. december 2017, hvor Rådet var uenige i fagudvalgets vurdering og bad fagudvalget genoverveje kategoriseringen af den kliniske merværdi.

Vurderingsrapporten, version 1.1, blev præsenteret og godkendt på rådsmødet den 30. januar 2018.

Anbefalingen blev behandlet på rådsmødet d. 15. marts 2018, hvor der opstod spørgsmål rettet til Amgros og til fagudvalget i forbindelse med den økonomiske analyse. Anbefalingen blev genbehandlet den 24. april 2018, hvor der fortsat var spørgsmål til Amgros. Disse blev besvaret skriftligt og drøftet på rådsmødet d. 30. maj 2018. Her opstod nye spørgsmål til fagudvalget, til besvarelse skriftligt og på rådsmødet d. 28. juni 2018. Her blev det besluttet at udskyde beslutningen, indtil den ventede artikel med nye data blev publiceret.

Det udvidede clockstop har varet fra rådsmødet den 28. juni 2018 til rådsmødet den 30. januar 2019, hvor drøftelsen af anbefalingen er genoptaget, dvs. i alt 30 uger og 6 dage.

Samlet har vurderingen af lenalidomid varet 32 uger og 2 dage fratrukket det udvidede clockstop.

3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling giver en **vigtig klinisk merværdi** for patienter, der har modtaget højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. Medicinrådet har især lagt vægt på den væsentlige forøgelse i overlevelse på ca. 2 år. Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.

4 Høring

Ansøger har den 6. februar 2018 indsendt deres høringssvar. Høringssvaret gav ikke anledning til ændringer i kategoriseringen.

5 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med lenalidomid til nyligt diagnosticerede patienter med myelomatose, som har modtaget behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. I analysen sammenlignes vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid med ingen behandling (SOC). Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient ved brug af lenalidomid sammenlignet med SOC.

I analysen er meromkostningerne for lenalidomid sammenlignet med SOC 1,8 mio. DKK pr. patient. Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne pr. år ved anbefaling af lenalidomid som standardbehandling vil være ca. 170 mio. DKK pr. år.

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med lenalidomid er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med behandling med SOC. Meromkostningerne drives næsten udelukkende af lægemiddelomkostningerne til lenalidomid.

Med den nuværende aftalepris på Revlimid vurderer Amgros, at meromkostningerne for lenalidomid ikke er rimelige sammenlignet med den kliniske merværdi, som lægemidlet tilbyder.

6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

7 Sammensætning af fagudvalg

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

Medicinrådets sekretariat	
Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø +45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk	
Sekretariatets arbejdsgruppe: Karen Kleberg Hansen (projekt- og metodeansvarlig) Heidi Møller Johnsen (sundhedsvidenskabelig konsulent) Louise klokke Madsen (sundhedsvidenskabelig konsulent) Gedske Thomsen (sundhedsvidenskabelig konsulent) Anette Pultera Nielsen (koordinator) Ole Nørgaard (informationsspecialist) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Annemette Anker Nielsen (teamleder)	

8 Bilag

Bilagsliste:

- 1) Amgros' beslutningsgrundlag
- 2) Amgros' sundhedsøkonomisk analyse
- 3) Hørings svar fra ansøger
- 4) Vurdering af den kliniske merværdi af lenalidomid (Revlimid)
- 5) Endelig ansøgning fra Celgene
- 6) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af lenalidomid (Revlimid)

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af Revlimid® (lenalidomid) til standardbehandling som vedligeholdelsesbehandling til myelomatose. Vurderingen er baseret på en vurdering af lægemidlets meromkostninger (baseret på SAIP) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	30-01-2019
Firma	Celgene
Lægemiddel	Revlimid® (lenalidomid)
Indikation	Vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret myelomatose hos voksne patienter, der har gennemgået autolog stamcelletransplantation

Amgros' vurdering

- Amgros vurderer, at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for Revlimid® (lenalidomid) ved behandling af nyligt diagnosticerede patienter med myelomatose, som har modtaget behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at Revlimid® (lenalidomid) giver:

- Vigtig klinisk merværdi** til patienter med nyligt diagnosticeret myelomatose, som har modtaget behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, sammenlignet med ingen behandling (SOC)

Med den nuværende aftalepris på Revlimid® (lenalidomid) vurderer Amgros, at meromkostningerne for Revlimid® (lenalidomid) **ikke** er rimelige sammenlignet med den kliniske merværdi som lægemidlet tilbyder.

Amgros har via offentligt udbud indgået en aftale om indkøb af Revlimid® (lenalidomid) til en aftalepris, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på aftaleprisen for Revlimid® (lenalidomid).

Konklusion per population

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' anbefaling (baseret på aftalepriser)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
Nyligt diagnosticerede patienter med myelomatose, som har modtaget behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte	SOC	Vigtig klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Ikke acceptabelt

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Amgros' afrapportering af omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser er baseret på AIP for Revlimid® (lenalidomid). Aftaleprisen på Revlimid® (lenalidomid) påvirker nedenstående resultater i mindre grad. Foretages analyserne på baggrund af SAIP, og ikke på baggrund af AIP, reduceres de inkrementelle omkostninger. Meromkostningerne vurderes dog stadig at være meget høje sammenholdt med den kliniske merværdi. Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient (AIP)

Behandling med Revlimid® (lenalidomid) er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med SOC.

Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af prisen på Revlimid® (lenalidomid), mens andre omkostninger har lille betydning for resultatet.

I tabel 2 illustreres de estimerede meromkostninger ved behandling med Revlimid® (lenalidomid) sammenlignet med SOC i det scenarie, som Amgros mener er mest sandsynligt.

Tabel 2 Estimerede gennemsnitlige meromkostninger per patient, DKK, AIP

Intervention	Komparator	Inkrementelle omkostninger
Revlimid® (lenalidomid)	SOC	1.694.281

Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser (AIP)

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne ved anbefaling af Revlimid® (lenalidomid) som standardbehandling potentielt vil være meget høje. Amgros estimerer, at budgetkonsekvenserne ved anbefaling af Revlimid® (lenalidomid) som standardbehandling potentielt vil være ca. 160 millioner DKK per år med AIP, når steady state opnås. Budgetkonsekvenserne er usikre og forenkede. De estimerede budgetkonsekvenser fremgår af tabel 3.

Tabel 3 Budgetkonsekvenser per år, mio. DKK, AIP

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	66,7	127,4	161,8	161,8	161,8
Anbefales ikke	3,3	4,1	4,5	4,5	4,5
Totale budgetkonsekvenser	63,4	123,3	157,4	157,4	157,4

Kontrakt- og markedsforhold

Da der er tale om en indikationsudvidelse, og Revlimid® (lenalidomid) allerede er på markedet, har Amgros i forvejen en aftale på lægemidlet. Aftalen er en rammeaftale, der er blevet indgået i forbindelse med en udbudsproces. Rammeaftalen løber frem til 31. marts 2019 med mulighed for forlængelse.

REVLIMID (LENALIDOMID)

VEDLIGEHOLDELSESBEHANDLING TIL MYELOMATOSE

AMGROS 22. februar 2018

OPSUMMERING

Baggrund

Revlimid som monoterapi er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret knoglemarvskræft hos voksne patienter, der har gennemgået autolog stamcelletransplantation. Ca. 100 nye patienter per år kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Celgene.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med Revlimid til nyligt diagnosticerede patienter med myelomatose, som har modtaget behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. I analysen sammenlignes vedligeholdelsesbehandling med Revlimid med ingen behandling (SoC).

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af Revlimid sammenlignet med SoC.

I analysen, som Amgros mener er mest sandsynlig, er meromkostningerne for Revlimid sammenlignet med SoC 1,8 mio. DKK per patient.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af Revlimid som standardbehandling vil være ca. 170 mio. DKK per år.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med Revlimid er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med behandling med SoC. Meromkostningerne drives næsten udelukkende af lægemiddelomkostningerne til Revlimid.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DAGS	Dansk Ambulant Grupperingssystem
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
SAE	Alvorlige uønskede hændelser
SPM	Sekundær primær malignitet

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Vedligeholdelsesbehandling af myelomatose	6
1.3.1 Behandling med Revlimid	6
1.3.2 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7
1.5 Tidshorisont	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	9
2.1.3 Omkostninger	9

3 Resultater	12
3.1 Ansøgers hovedanalyse	12
3.2 Amgros' hovedanalyse	12
3.2.1 Antagelser i Amgros' hovedanalyse	12
3.2.2 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer	13
3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser	13
3.2.3 Usikkerhed af resultaterne	14

4 Budgetkonsekvenser	15
4.1 Ansøgers estimater	15
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	15
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	15
4.2 Amgros' estimater	16
4.2.2 Estimat af budgetkonsekvenser	16
4.2.2 Følsomhed af budgetkonsekvenserne	16

5 Diskussion	18
---------------------	-----------

6 Referencer	19
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Celgene
Handelsnavn:	Revlimid
Generisk navn:	Lenalidomid
Indikation:	Revlimid som monoterapi er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret myelomatose hos voksne patienter, der har gennemgået autolog stamcelletransplantation
ATC-kode:	L04AX04

Proces	
Første ansøgning modtaget hos Amgros:	03-11-2017
Endelig ansøgning modtaget hos Amgros:	06-12-2017
Endelig rapport færdig:	22-02-2017
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	78 dage
Arbejdsgruppe:	Asger Lindvig Andreas Pagh Rasmussen Asbjørn Lydert Hansen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Revlimid som monoterapi er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret knoglemarvskræft hos voksne patienter, der har gennemgået autolog stamcelletransplantation. Celgene (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af Revlimid og har den 3.11.2017 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af Revlimid som standardbehandling på danske sygehuse af nyligt diagnosticerede patienter med myelomatose, som har modtaget behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementale omkostninger forbundet med vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticerede patienter med myelomatose, som har modtaget behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte i form af de gennemsnitlige inkrementale omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af Revlimid som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med Revlimid med ingen behandling indtil progression efterfulgt af standardbehandling (SoC).

1.2 Patientpopulation

Myelomatose er en ikkehelbredelig, men behandlingsfølsom kræftsygdom, som skyldes proliferation af maligne plasmaceller i knoglemarven. Patienten kan opleve symptomer på anæmi med f.eks. træthed og åndenød samt øget infektionstendens på grund af nedsat knoglemarvsfunktion (1).

Myelomatose er den næsthyppest hyppigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark, hvor i alt ca. 1.800 patienter estimeres at leve med sygdommen. Der diagnosticeres nu ca. 450 nye patienter om året i Danmark, og medianalder ved diagnose er ca. 71 år. Ved diagnostetidspunktet har 25 % af patienterne asymptomatisk ikkebehandlingskrævende myelomatose, såkaldt smoldering myelomatose. Ca. 330 patienter diagnosticeres således årligt med behandlingskrævende sygdom (2).

Behandlingen af myelomatose varetages af de hæmatologiske afdelinger og består overvejende af medicinsk behandling. Selvom sygdommen er uhelbredelig, opnås symptomfrie remissioner hos mange patienter. Det overordnede behandlingsmål er således at opnå længst mulig overlevelse med færrest mulige bivirkninger samt længerevarende behandlingsfri perioder (1).

Ved første behandling træffes behandlingsvalg ud fra patientens almentilstand og komorbiditet. Primærbehandling til myelomatosepatienter yngre end 65-70 år og uden betydende komorbiditet er højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. Denne subgruppe udgør årligt ca. 100 patienter. Den mediane progressionsfrie overlevelse (PFS) for disse patienter er 32 måneder (2). En mindre andel af patienterne har langvarig remission. Ca. 20 % er i fortsat remission efter 6 år (2).

1.3 Vedligeholdelsesbehandling af myelomatose

1.3.1 Behandling med Revlimid

Indikation

Revlimid som monoterapi er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret knoglemarvskræft hos voksne patienter, der har gennemgået autolog stamcelletransplantation (3).

Virkningsmekanisme

Lenalidomid er en thalidomidanalog med immunmodulerende, antiangiogenetisk og antineoplastisk virkning (3).

Dosering

Den anbefalede dosis af Revlimid i monoterapi er 10 mg oralt én gang dagligt dag 1-28 i cyklusser a 28 dage. Hvis patienten tåler det, kan dosis opjusteres til 15 mg dagligt efter tre cyklusser. Behandlingen fortsættes til sygdomsprogression eller intolerans.

1.3.2 Komparator

Medicinerådet har defineret placebo som vedligeholdelsesbehandling.

1.4 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af vedligeholdelsesbehandling med Revlimid sammenlignet med placebo for følgende population:

- Nyligt diagnosticerede patienter med myelomatose, som har modtaget behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte

1.5 Tidshorisont

Medicinerådet har ikke eksplicit defineret en tidshorisont, som merværdien vurderes over.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes vedligeholdelsesbehandling med Revlimid med ingen behandling (SoC) for nyligt diagnosticerede patienter med myelomatose, som har modtaget behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.

Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en model, som præsenteres herunder. Amgros havde flere indvendinger mod den initiale model, som underestimerede meromkostningerne betydeligt, hvorfor ansøger har indsendt en ny model. Det er kun den senest indsendte model, som præsenteres herunder.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en model for behandling af patienter i den nævnte population. Modellen er sekventiel således, at efterfølgende behandlingslinjer også inkluderes i modellen. Alle patienter starter i modellen i en progressionsfri tilstand (PFS). I denne tilstand kan de enten modtage behandling med Revlimid eller ingen behandling (SOC). Patienter bliver i dette helbredsstadie indtil enten relaps/intolerabel toksicitet eller død. Patienter der overgår derefter til stadiet 2. behandlingslinje (2. linje), og bliver i dette stadie indtil næste relaps eller død. Ved endnu en relaps overgår patienter til stadiet 3. behandlingslinje, som er det sidst stadie i modellen.

Effektdata fra en metaanalyse, *McCarthy et al. 2017* (4) anvendes til at estimere den gennemsnitlige behandlingsvarighed per patient for vedligeholdelsesbehandling med hhv. Revlimid og SoC. Til at estimere den gennemsnitlige behandlingsvarighed per patient i vedligeholdelsesbehandling har ansøger anvendt det poolede resultat fra metaanalysen (28 måneder for Revlimid og 22 måneder for placebo), som omfatter resultaterne fra *CALGB* (5), *IFM* (6) og *GIMENA* (7).

I modellen får patienter i Revlimid-armen første behandling mens de er i progressionsfri tilstand og fortsætter i behandling indtil 1. relaps, som sker for alle patienter efter 28 måneder. Dette betyder at alle patienter i Revlimid-armen modtager behandling indtil progression eller død. Varigheden af helbredsstadierne 1. relaps og 2. relaps er hhv. 12 måneder og 6 måneder.

Amgros' vurdering

Modellen er meget forenklet i forhold til det sædvanlige sygdomsforløb for en myelomatosepatient, og tilgangen gør det samtidig vanskeligt at ændre centrale inputdata. Modellen tager heller ikke hensyn til tid mellem sygdomsprogression og efterfølgende behandling, og varigheden af 2.- og 3.linjebehandling understøttes ikke af klinisk dokumentation. Amgros mener ligeledes ikke det er hensigtsmæssigt at inkludere efterfølgende behandlingslinjer i modellen, da det udelukkende er effekten af vedligeholdelsesbehandlingen, der danner grundlaget for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Ansøger har, i stedet for at anvende patientdata fra studierne, anvendt de poolede resultater fra metaanalysen *McCarthy et al. 2017* (4). Ansøger har ikke taget stilling til hvorvidt de inkluderede studier er velegnede til at estimere de gennemsnitlige omkostninger til vedligeholdelsesbehandling af patienter med myelomatose i en dansk kontekst, samt hvorvidt de statistiske metoder anvendt i metaanalysen er hensigtsmæssige. Der er en række forhold der adskiller de tre studier, som danner grundlaget for metaanalysen. Det er kun *CALGB* og *IFM*, at vedligeholdelsesbehandlingen gives i dosen 10 mg i 28/28 dage med mulighed for dosisøgning til 15 mg efter 3 måneder. I *IFM* blev behandling med Revlimid stoppet i januar 2011 (119 patienter), hvilket betyder, at den gennemsnitlige behandlingslængde med Revlimid potentielt vil blive underestimeret, hvis dette studie anvendes som grundlag for modellen. Fagudvalget, der har vurderet den kliniske merværdi, vurderer samtidig, at *CALGB* er udført under forhold, der ligner de danske mest. Amgros mener derfor, det er mere retvisende at anvende resultaterne fra *CALGB* som grundlag til at estimere de økonomiske konsekvenser i en dansk kontekst.

Amgros vurderer, at modeltilgangen ikke er hensigtsmæssig til at estimere de økonomiske konsekvenser i en dansk kontekst. Amgros mener dog, at et plausibelt estimat for de omkostningerne kan opnås ved at lade CALGB danne grundlaget for modellen samt ændre væsentlige antagelser i ansøgers model.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv. Tidshorizonten i analysen er 40 måneder. Omkostninger er diskonteret med en faktor på 4 %.

Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og godtages derfor.

Eftersom opfølgningstiden i CALGB ved seneste cut-off date 1 februar 2016 var 126 måneder, mener Amgros i stedet at det vil være relevant at anvende en tidshorizont på 10 år.

Amgros godtager analysens perspektiv, men ændrer tidshorizonten til 10 år.

2.1.3 Omkostninger

Indsendt dokumentation

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Lægemiddelomkostninger

Tabellen nedenfor illustrerer de lægemiddelomkostninger, som anvendes i analysen.

TABEL 1: ANVENDTE LÆGEMIDDELPRISER, AIP

Navn	Administrationsform	Pakningsstørrelse	Styrke (mg)	Kilde til pris	Enhedspris (DKK)	
Revlimid	Oral	Tablet	21	5	Medicinpriser.dk	38.337
Revlimid	Oral	Tablet	21	10	Medicinpriser.dk	40.466
Revlimid	Oral	Tablet	21	15	Medicinpriser.dk	42.596

Ansøger antager følgende fordeling for doseringen af Revlimid:

- 37 % af patienterne vil modtage dosen 10 mg dagligt i hele behandlingens længde
- 17 % af patienterne vil skifte til dosen 5 mg dagligt efter 3 cyklusser
- 46 % af patienterne vil skifte til dosen 15 mg dagligt efter 3 cyklusser

Ovenstående fordeling baseres på endnu ikke publicerede data.

I ansøgers analyse er svind ikke inkluderet.

Behandlingsomkostninger

Analysen omfatter omkostninger til kontrolbesøg på ambulatoriet. Ansøger estimerer at kontrolbesøg foregår hver 3. måned uanset om patienten modtager Revlimid eller SOC. Ansøger har anvendt taksten DG30L til at taksere dette besøg. Analysen omfatter ikke behandlingsomkostninger ved sygdomsprogression.

Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til alvorlige uønskede hændelser (SAEs) i modellen. Bivirkningsfrekvenser er hentet fra *CALGB* og *IFM*. Ansøger har antaget en fixed bivirkningsrate, og anvendt den kumulative incidensrate efter 79,5 måneders opfølgningstid til at estimere den kumulative incidensrate efter 40 måneder. Ansøger har anvendt taksten DRG 1720 til at taksere en SAE.

Omkostninger til sekundær primær malignitet (SPM)

Omkostninger til SPM er inkluderet i modellen. Frekvensen af SPM er hentet fra *metaanalysen McCarthy et al. 2017* (4). Ansøger har antaget en fixed incidensrate for SPM, og anvendt den kumulative incidensrate efter 48 måneder til at estimere den kumulative incidensrate efter 40 måneder. Ansøger har anvendt analysen af *Kruse og Hostenkamp* (8) til at estimere enhedsomkostningerne for SPM. Rapporten undersøger de samfundsøkonomiske omkostninger ved diverse maligne kræftformer i Danmark. Ansøger argumenterer for, at SPM'er dækker over diverse kræftformer, hvorfor der anvendes det samlede estimat for alle kræftformer fra rapporten.

Patientomkostninger

Patientomkostninger er inkluderet i modellen. Ansøger antager, at hvert ambulant besøg i gennemsnit varer 2 timer, inkl. transporttid. Tidsforbruget er værdisat til 182,72 DKK per time, og transportomkostningerne er værdisat til 100 DKK per besøg.

Mortalitetsomkostninger

Mortalitetsomkostninger er inkluderet i modellen. Mortalitetsraten er hentet fra *metaanalysen McCarthy et al. 2017* (4). Ansøger har antaget en fixed mortalitetsrate, og anvendt den kumulative mortalitetsrate efter 84 måneder til at estimere den kumulative mortalitetsrate efter 40 måneder. Ansøger har anvendt taksten DRG 0560 til at taksere hospitalsomkostningerne ved død. Mortalitetsomkostninger er dog ikke præsenteret i resultatafsnittet.

Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer

Patienter som progredierer efter førstelinjebehandlingen antages at få ét af følgende 6 behandlingsregimer: 1) *carfilzomib, lenalidomid & dexametason*, 2) *elotuzumab, lenalidomid & dexametason*, 3) *carfilzomib & dexametason*, 4) *daratumumab, lenalidomid & dexametason*, 5) *daratumumab, bortezomib & dexametason*, 6) *ixazomib, lenalidomid & dexametason*. Ansøger antager, at patienter der progredierer efter førstelinjebehandling med Revlimid er revlimidrefraktære, og således kun vil modtage de behandlingsregimer, hvor Revlimid ikke indgår. Alle patienter som modtager vedligeholdelsesbehandling med Revlimid i modellen skifter efter 28 måneder til efterfølgende behandling, som de derefter modtager i 12 måneder. Alle patienter der modtager SoC skifter efter 22 måneder til efterfølgende behandling, som de derefter modtager i 18 måneder. Fordelingen mellem de efterfølgende behandlingsregimer er estimeret på baggrund af input fra en dansk kliniker med speciale i myelomatose.

Amgros' vurdering

Ansøger har ikke fremlagt de data, der ligger til grund for fordelingen af doserne. Dette er ikke en acceptabel tilgang. Amgros har dog ikke lavet en grundig vurdering af forudsætningerne, da det betyder meget lidt for det samlede resultat.

Patienter der modtager Revlimid som vedligeholdelsesbehandling får udleveret lægemidlet hver 3. måned ved kontrolbesøgene på ambulatoriet. Patienter som stopper i behandling med Revlimid mellem hvert besøg vil derfor ikke anvende alle de udleverede enheder. Amgros mener derfor, at svind er en relevant parameter at inkludere i modellen. Eftersom det ikke har været muligt at få udleveret data om andelen af patienter, som modtog behandling med Revlimid i hver måned i *CALGB*, er det ikke muligt for Amgros at lave et estimat for det potentielle svind. Amgros har i stedet rundet de udleverede doser op til hele pakninger. Tilgangen vil potentielt underestimere det samlede forbrug af Revlimid.

Ansøger antager en fixed mortalitetsrate i modellen for begge behandlingsarme, hvilket ikke understøttes af de kliniske data. Anvendelsen af mortalitet i modellen resulterer i, at patienterne i modellen modtager vedligeholdelsesbehandling i kortere tid end estimeret i *metaanalysen*. Dette skyldes, at mortalitet i forvejen er inkluderet i

estimatet for den gennemsnitlige behandlingstid i metaanalysen. Amgros mener ikke, at ansøgers tilgang gør det muligt at inkludere mortalitet i modellen på en meningsfuld vis. Amgros ekskluderer derfor mortalitetsomkostninger i modellen.

En fixed incidensrate for SAE og SPM understøttes ligeledes ikke af data, og Amgros mener derfor ikke at ansøgers tilgang er hensigtsmæssig. Amgros anvender i stedet data fra CALBG ved seneste dato for opfølgning for SAE og invasive SPMer. Omkostningerne til SAE og SPM inkluderes som en engangsomkostning i år 1.

Forekomsten af SPMer er i CALGB betydeligt højere for patienter der modtager Revlimid i vedligeholdelsesbehandling end for patienter, der ikke modtager vedligeholdelsesbehandling. Amgros mener derfor det er relevant at inkludere omkostningerne til SPM i modellen. Amgros mener dog, at der er betydelig usikkerhed forbundet med at anvende denne kilde, da den ikke specifikt analyserer de samfundsøkonomiske omkostninger for patienter, der i forvejen har en cancerdiagnose. Det må forventes, at en del af de meromkostninger, som rapporten estimerer i forvejen er omfattet af sygdomsbyrden for myelomatose, hvorfor dobbelttælling potentielt vil finde sted ved at anvende kilden direkte. Amgros har dog ikke lavet en grundig vurdering af forudsætningerne, da estimatet har lille betydning for resultatet af analysen. Ansøger har anvendt et estimat, som kun dækker diagnoseåret og som inkluderer tabt arbejdsfortjeneste. Amgros anvender i stedet estimatet, der dækker over en femårig periode, og som ikke inkluderer tabt arbejdsfortjeneste.

Eftersom effekten af efterfølgende behandlingslinjer ikke modelleres, har Amgros fjernet omkostningerne til disse behandlinger i hovedanalysen. Omkostningerne til efterfølgende behandlingslinjer er sandsynligvis af lille betydning for meromkostningerne, da det er rimeligt at antage, at patienter i begge behandlingsarme vil modtage efterfølgende behandlingslinjer, der generelt er ens, men som potentielt gives lidt senere i interventionsarmen. Udvikling af refraktæritet for Revlimid kan dog få betydning for hvilke behandlingsregimer, der kan gives efterfølgende. Amgros mener dog ikke, at dette får væsentlig økonomisk betydning, da de efterfølgende behandlingsregimer har et sammenligneligt omkostningsniveau.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 1,03 mio. DKK for Revlimid sammenlignet med SOC.

Resultaterne fra Ansøgers hovedanalyse præsenteres herunder.

TABEL 2: RESULTAT AF ANSØGERS HOVEDANALYSE, GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT, DKK, DISKONTEREDE TAL, AIP

	Revlimid	SOC	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	3.013.608	2.037.557	976.050
Behandlingsomkostninger	144.216	103.850	40.366
Omkostninger til bivirkninger	716	290	426
Omkostninger til SPM	1.125	381	745
Patientomkostninger	33.200	22.749	10.452
Totale omkostninger	3.192.866	2.164.826	1.028.039

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Baseret på Amgros' kritiske vurdering af den tilsendte model, har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse. Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- *Data fra CALGB danner grundlaget for analysen*
- *Tidshorisonten er 10 år*
- *Anvendte doser er omsat til hele anvendte pakninger*
- *Mortalitet og dertilhørende omkostninger er ekskluderet*
- *Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer er ekskluderet*
- *Diverse fejl i analysen er rettet*

Amgros' analyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 1,8 mio. DKK for Revlimid sammenlignet med SOC.

Meromkostninger drives næsten udelukkende af prisen på Revlimid.

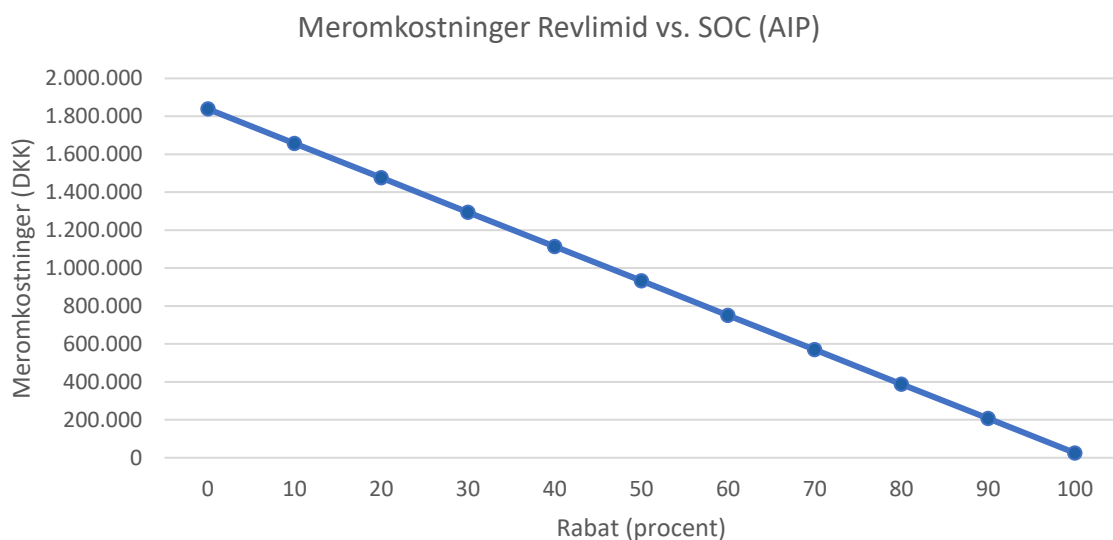
Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres herunder.

TABEL 3: RESULTAT AF AMGROS' HOVEDANALYSE, GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT, DKK, DISKONTEREDE TAL, AIP

	Revlimid	SOC	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	1.812.915	0	1.812.915
Behandlingsomkostninger	18.334	18.334	0
Omkostninger til bivirkninger	10.486	4.553	5.933
Omkostninger til SPM	41.860	21.060	20.800
Patientomkostninger	11.281	11.281	0
Totale omkostninger	1.894.876	55.228	1.839.648

3.2.2 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer

For at tydeliggøre hvilken effekt prisen på Revlimid har på meromkostningerne, har Amgros udarbejdet analysen ved forskellige prisniveauer.



3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser

Eftersom meromkostninger næsten udelukkende drives af lægemiddelomkostningerne for Revlimid, vurderer Amgros, at det kun er relevant at belyse betydningen af ændring i den gennemsnitlige behandlingstid med Revlimid. Den gennemsnitlige behandlingstid anvendt i Amgros hovedanalyse er 30,3 måneder ligesom i CALGB. Hvis den gennemsnitlige behandlingstid i dansk klinisk praksis afviger fra dette estimat, så vil det få betydning for meromkostningerne. Behandlingslængden varierer med $\pm 20\%$ således at behandlingstiden svarer til behandlingstiden med Revlimid i hhv. GIMENA og IFM.

Resultaterne fra Amgros' følsomhedsanalyser præsenteres i det følgende.

TABEL 4: RESULTAT AF AMGROS' FØLSOMHEDSANALYSER, DKK, DISKONTEREDE TAL

Behandlingsvarighed	24 måneder	30 måneder	36 måneder
<i>Vedligeholdelsesbehandling</i>	1.458.880	1.839.648	2.142.590

3.2.3 Usikkerhed af resultaterne

Der er relativt stor usikkerhed forbundet med de estimerede meromkostninger i denne analyse, da ændringer i behandlingslængden påvirker resultatet betydeligt. De tre kliniske studier, hvor effekten af Revlimid som vedligeholdelsesbehandling er blevet testet, er alle udført under forhold der afviger fra de danske. Fagudvalget har i vurderingen af den kliniske merværdi dog redegjort for, at CALGB er sammenligneligt med danske forhold, hvorfor Amgros vurderer, at anvendelsen af data fra CALGB i modellen resulterer i det mest plausible estimat for meromkostningerne for Revlimid.

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A. Lægemidlet bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Lægemidlet bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Fagudvalget har estimeret, at den ansøgte indikation omfatter ca. nye 100 patienter per. Ansøger antager at 90 % af patienterne vil modtage vedligeholdelsesbehandling med Revlimid, hvis Revlimid anbefales som standardbehandling og 10 % af patienterne vil modtage Revlimid, hvis Revlimid ikke anbefales som standardbehandling.

TABEL 5: ANSØGERS ESTIMAT AF ANTAL NYE PATIENTER PER ÅR, PROCENT

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales IKKE som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Revlimid	90	90	90	90	90	10	10	10	10	10
SOC	10	10	10	10	10	90	90	90	90	90

Amgros' vurdering af estimeret patientantal

Amgros vurderer, at markedsandelene for Revlimid er sat højt, men da der ikke findes andre behandlingsalternativer på nuværende tidspunkt til indikationen, så vurderer Amgros, at estimaterne er plausible. Amgros ændrer dog det forventede antal patienter, som vil modtage Revlimid til 0 %, hvis Revlimid ikke anbefales som standardbehandling, og undersøger samtidig betydningen af ændrede estimater for markedsandele i en følsomhedsanalyse.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen med undtagelse af patientomkostninger.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af nedenstående tabel.

TABEL 6: ANSØGERS HOVEDANALYSE FOR TOTALE BUDGETKONSEKVENSER, MIO. DKK, IKKE-DISKONTEREDE TAL

	År 1	År 2	År 3	År 4
Anbefales	33,6	90,0	150,3	68,9
Anbefales ikke	3,6	11,8	78,6	45,5
Totale budgetkonsekvenser	30,0	78,2	71,7	23,4

4.2 Amgros' estimater

Amgros mener ikke at ansøgers metode til at estimere budgetkonsekvenserne kan anvendes, og den resulterer ikke i plausible estimater. Metoden underestimerer budgetkonsekvenserne betydeligt, og det er ligeledes ikke plausibelt at budgetkonsekvenserne vil blive reduceret i år 3 og 4, når patientoptaget holdes konstant. Amgros har derfor udarbejdet sin egen analyse. Amgros har anvendt ansøgers estimat for patientantallet.

4.2.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Amgros' resultater af budgetkonsekvensanalysen præsenteres herunder

TABEL 7: AMGROS' HOVEDANALYSE FOR TOTALE BUDGETKONSEKVENSER, MIO. DKK, IKKE-DISKONTEREDE TAL

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	72,0	138,0	175,4	175,4	175,4
Anbefales ikke	3,3	4,0	4,5	4,5	4,5
Totale budgetkonsekvenser	68,7	134,0	170,9	170,9	170,9

Med de indlagte antagelser vil steady-state opnås efter 3 år, hvor budgetkonsekvenserne vil være ca. 170 mio. DKK per år. Budgetkonsekvenserne er usikre og forenkede.

4.2.2 Følsomhed af budgetkonsekvenserne

For at belyse følsomheden af budgetkonsekvenserne ved forskellige optagsrater har Amgros udarbejdet følgende følsomhedsanalyser:

- 60 % af patienterne vil modtage Revlimid ved en anbefaling, og 0 % af patienterne vil modtage Revlimid uden en anbefaling.
- 80 % af patienterne vil modtage Revlimid ved en anbefaling, og 0 % af patienterne vil modtage Revlimid uden en anbefaling.
- 100 % af patienterne vil modtage Revlimid ved en anbefaling, og 0 % af patienterne vil modtage Revlimid uden en anbefaling.

TABEL 8: AMGROS' FØLSOMHEDSANALYSER FOR BUDGETKONSEKVENSERNE, PR. ÅR, MIO DKK

Følsomhedsanalyser	Budgetkonsekvens pr. år, Mio. DKK				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Amgros' grundscenario	68,7	134,0	170,9	170,9	170,9
60 % markedsandele for Revlimid ved anbefaling og 0 % ved ingen anbefaling	45,8	89,3	114,0	114,0	114,0
80 % markedsandele for Revlimid ved anbefaling og 0 % ved ingen anbefaling	61,0	119,0	151,9	151,9	151,9
100 % markedsandele for Revlimid ved anbefaling og 0 % ved ingen anbefaling	76,3	148,8	189,9	189,9	189,9

Følsomhedsanalysen illustrerer, at budgetkonsekvenserne ved at anvende de alternative optagsrater, vil blive reduceret med 57 mio. DKK per eller øget med 19 mio. DKK per år i forhold til grundscenariet. Budgetkonsekvenserne er dog i alle scenarierne meget store.

5 DISKUSSION

Behandling med Revlimid er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med SOC.

Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af prisen på Revlimid, og meromkostningerne er derfor også meget følsomme over for behandlingens længde af vedligeholdelsesbehandlingen. Behandlingsomkostninger, omkostninger til SAE, SPM og patientomkostninger har alle lille betydning for resultatet.

Det kliniske studie som danner grundlaget for den sundhedsøkonomiske model havde relativt lang opfølgningstid og er udført under forhold der er sammenlignelige med de danske.

Den anvendte model har dog en del begrænsninger og afspejler ikke det kliniske sygdomsforløbet for patienterne særlig godt. I praksis vil patienterne få efterfølgende behandlingslinjer, som påvirker patienternes prognose og meromkostninger. Eftersom Medicinrådet kun vurderer effekten af behandling i 1. linje, estimeres meromkostninger også kun ud fra behandling i 1. linje.

6 REFERENCER

1. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2016. 2016.
2. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Dansk Myelomatose Database [internet] [Internet]. [cited 2017 Oct 10]. Available from: <http://www.myeloma.dk>
3. EMA EMA. SmPC Revlimid.
4. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: A meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35(29):3279–89.
5. McCarthy K.; Hofmeister, C. C.; Hurd, D. D.; Hassoun, H.; Richardson, P. G.; Giralt, S.; Stadtmauer, E. A.; Weisdorf, D. J.; Vij, R.; Moreb, J. S.; Callander, N. S.; Van Besien, K.; Gentile, T.; Isola, L.; Maziarz, R. T.; Gabriel, D. A.; Bashey, A.; Land PL. O, McCarthy K.; Hofmeister, C. C.; Hurd, D. D.; Hassoun, H.; Richardson, P. G.; Giralt, S.; Stadtmauer, E. A.; Weisdorf, D. J.; Vij, R.; Moreb, J. S.; Callander, N. S.; Besien, K.; Gentile, T.; Isola, L.; Maziarz, R. T.; Gabriel, D. A.; Bashey, A.; Landau, PL. O. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;366(19):1770–81. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/403/CN-00814403/frame.html>
6. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;366(19):1782–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22571202>
7. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Sep 4;371(10):895–905. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25184862>
8. Kruse M, Hostenkamp G. De samfundsøkonomiske omkostninger ved kræft. Samf Omkost ved kræft [Internet]. 2016;(september):8,12,13,14. Available from: http://static.sdu.dk/Flexpaper/aspnet/pdf/Sammenfatning_21x21cm.pdf

Lenalidomid: uddybende forklaring til den sundhedsøkonomiske analyse

1. Om processen ved udarbejdelse og vurdering af ansøgers analyse

Celgenes sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet af det danske konsulenthus Incentive på vegne af Celgene. Konsulenthuset har haft ansvar for en del tidligere behandlede ansøgninger under Medicinrådet. Amgros har været i dialog med Celgene og Incentive om, hvilke tilgange der kunne være hensigtsmæssige til opbygningen af den givne model.

Amgros' opgave er at vurdere om de indsendte analyser stemmer overens med den kliniske evidens samt patienternes normale sygdomsforløb. Ligeledes vurderer vi om de estimerede enhedsomkostninger er plausible. Den initiale indsendte model levede ikke op til Amgros' kriterier, og vi bad Incentive om at lave en ny model. Dette gjorde de, men denne model var heller ikke tilfredsstillende. Amgros blev nødt til at acceptere modellen, og selv foretage de nødvendige ændringer for at overholde den fastsatte deadline, eftersom vi hidtil ikke har haft mulighed for at afvise ansøgninger. Dette er dog muligt fremadrettet.

Herunder gengives opsummeringen af Celgenes svar til Amgros' ændringer:

"Amgros' og vores analyse af omkostningerne pr. patient adskiller sig på en række punkter. De fleste af dem drejer sig om detaljer og giver ikke væsentlige forskelle i resultaterne. Amgros' udelukkelse af 2. linjebehandling mener vi ikke stemmer overens med Amgros' egen metodevejledning. Dette element påvirker resultaterne betydeligt, idet Revlimid-armen udskyder nogle omkostninger i forhold til placebo-armen."

Ang. Celgenes kommentar om udelukkelse af 2. linje behandling: dette er ikke en del af det kliniske spørgsmål.

Ang. En væsentlig pointe i Celgenes pointe om vurdering er, at de skriver, at omkostningerne udskydes til senere i behandlingsforløbet.: Amgros medgiver, at dette er korrekt, men det må understreges at der er tale om en forskydning og IKKE en reduktion. Der er derimod intet der indikerer, at omkostningerne i lenalidomid-armen reduceres i forhold til placebo-armen samlet set. Ansøger medtager i deres analyse ikke omkostninger der er ligger efter 40 mdr. Hvis der anvendes en længere tidshorizont, ses der ikke en reduktion i meromkostninger. Denne pointe bliver gennemgået senere i dokumentet under punkt 2.5.

Amgros har i tillæg fået VIVE, herunder Jakob Kjellberg, til vurdere kvaliteten af ansøgers analyse samt Amgros' afrapportering. VIVE er enig med de valg og ændringer Amgros har foretaget, og beskriver Amgros' afrapportering som *"et rigtig fint stykke arbejde"*.

2. Amgros' ændringer i ansøgers analyse

Baggrunden for at foretage ændringerne kan overordnet opdeles i to elementer:

- Ansøgers analyse er baseret på en meta-analyse, som fagudvalget har vurderet til ikke at være anvendelig.
- Den indsendte analyse omfatter en række tekniske fejl, som har stor betydning for resultatet.

Som det fremgår af afrapporteringen, så er Amgros' ændringer i analysen følgende:

- *Data fra CALGB danner grundlaget for analysen*
- *Tidshorizonten er ændret fra 40 mdr. til 10 år*
- *Anvendte doser er omsat til hele anvendte pakninger (< 5 %)*
- *Mortalitet og dertilhørende omkostninger er ekskluderet*

- *Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer er ekskluderet*
- *Diverse fejl i analysen er rettet*

Ændringen af tidshorizonten, afrunding af anvendte doser samt ekskludering af mortalitet har marginal betydning for meromkostningerne, hvorfor det kun er de 3 punkter af væsentlig betydning, som gennemgås i det følgende.

2.3 Data fra CALGB danner grundlaget for analysen

Den primære betydning af at dette ændres er, at den gennemsnitlige behandlingstid for lenalidomid ændres fra 28 måneder til 30 måneder, hvilket svarer til ca. 7 % længere behandlingstid i Amgros' hovedanalyse end i ansøgers hovedanalyse. Grundet fejl i ansøgers analyse, er dette alligevel ikke helt korrekt, hvilket bliver gennemgået under næste punkt.

2.4 Diverse fejl i analysen er rettet

De væsentligste fejl skyldes, at mortalitet dobbelttælles i ansøgers analyse. Helt konkret anvender ansøger den gennemsnitlige behandlingstid fra meta-analysen McCarthy et al. 2017, som er 28 måneder for lenalidomid. Den gennemsnitlige behandlingstid i meta-analysen inkluderer i forvejen mortalitet, eftersom mortalitet i de tre pivotale studier har væsentlig betydning for den gennemsnitlige behandlingstid. Ansøger begår den fejl at inkludere mortalitetsdata i analysen endnu engang, hvilket får den betydning, at den gennemsnitlige behandlingstid i ansøgers analyse bliver ca. 25 måneder for lenalidomid. Ansøgers model resulterer således i, at behandlingstiden for lenalidomid er 3 måneder kortere end behandlingstiden i metaanalysen, som er den behandlingstid, de initialt tager udgangspunkt i. Denne ændring betyder samtidig, at forskellen mellem ansøgers hovedanalyse og Amgros hovedanalyse i behandlingstiden for lenalidomid er ca. 5 måneder (hhv. 25 og 30 måneder), svarende til 20 % længere behandlingstid i Amgros' hovedanalyse.

2.5 Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer er ekskluderet

Dette element er det der har klart størst betydning for forskellene mellem ansøgers estimerede meromkostninger og Amgros' estimerede meromkostninger. Problemstillingen kan inddrages i flere punkter, som bliver gennemgået i det følgende:

- De reducerede meromkostninger, som følge af at inkludere efterfølgende behandlingslinjer, i ansøgers analyse skyldes i meget lille grad hvilke behandlingslinjer der anvendes efterfølgende, men derimod den forventede længde af den efterfølgende behandling. Ansøger antager, at patienter der har fået vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid vil få efterfølgende behandling i 12 måneder i alt. Ansøger antager, at patienter der ikke har fået vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid vil få efterfølgende behandling i 18 måneder i alt. Ansøger antager dermed implicit, at patienter som har fået vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid har dårlige effekt af efterfølgende behandlingslinjer end patienter som ikke har fået vedligeholdelsesbehandling, og derfor har øget dødelighed. Dette afspejles i den 50 % længere behandlingstid for patienter der ikke har fået lenalidomid vedligeholdelsesbehandling.
 - ✦ Amgros mener ikke at denne antagelse understøttes af fakta. Ligeledes har fagudvalget vurderet, at vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid ikke vil få betydning for effekten af efterfølgende behandlinger.
- I mangel på konkret data og baseret på fagudvalgets tilbagemelding, mener Amgros ikke, at der er grund til at antage, at længden af efterfølgende behandlingsregimer vil blive påvirket af, om patienter har modtaget lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling eller ej. Denne antagelse betyder, at efterfølgende behandlingsregimer vil være forbundet med de samme behandlingsomkostninger uanset forudgående vedligeholdelsesbehandling, på trods af at nogle omkostningerne udskydes for patienter som har fået lenalidomid vedligeholdelsesbehandling. Samlet set vil det betyde, at inklusion af efterfølgende behandlingsomkostninger vil have meget begrænset betydning for de samlede meromkostninger sammenlignet med blot at se på

meromkostningerne for vedligeholdelsesbehandlingen. Ergo vil konklusionen overordnet blive den samme uanset om efterfølgende behandlingsregimer inkluderes eller ej.

- Amgros mener generelt ikke, at det kan retfærdiggøres at inkludere behandlingsomkostninger til efterfølgende behandlingslinjer, når det kliniske spørgsmål og den kliniske merværdi kun omhandler vedligeholdelsesbehandlingen. Hvis omkostninger til efterfølgende behandlingsregimer skal inkluderes, er der behov for et bredere klinisk spørgsmål, som vurderer merværdien af vedligeholdelsesbehandlingen samt efterfølgende behandlingsregimer samlet set.

3. Konsekvenserne for at indføre 21/28 dage i stedet for 28/28 dage

Overordnet betyder denne tilgang, at meromkostningerne reduceres med ca. 25 % så de ligger på ca. 1,25 mio. DKK per patient i gennemsnit (SAIP). Amgros mener ikke, at dette estimat på nuværende tidspunkt er anvendeligt eftersom effekten af behandling 21/28 dage ikke er vurderet. Den kliniske merværdi er baseret på doseringen 28/28 dage, og indtil data på effekten af 21/28 dage bliver tilgængelige, er der ikke solide argumenter for at anvende denne dosering i den økonomiske analyse. Fagudvalget har desuden udtalt, at behandlingens længden potentielt vil være længere, hvis 21/28 dages behandlingens længde anvendes i stedet for 28/28 dage. Dermed er det på nuværende tidspunkt ikke muligt at estimere, hvorvidt en dosering på 21/28 dage vil resultere i reducerede meromkostninger, tilsvarende meromkostninger, eller øgede meromkostninger, sammenlignet med doseringen 28/28 dage.



6. februar 2018

**Medicinrådets sekretariat
Dampfærgevej 22
2100 Kbh. Ø**

Høringssvar vedrørende Medicinrådets kategorisering af lenalidomid

Kære Karen Kleberg Hansen

Tak for muligheden for at afgive høringssvar i forhold til Medicinrådets kategorisering af behandlingsværdien af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling til behandling af patienter med knoglemarvskræft (myelomatose), der har gennemgået autolog stamcelletransplantation

Celgene er enig i fagudvalgets og Medicinrådets kategorisering af lenalidomid i kategori 2: Vigtig klinisk merværdi for patienter der har gennemgået HDT/SDS.

Celgene har indsendt data som en samlet analyse af de tre studier (CALBG, IFM og GIMEMA) der ligger til grund for godkendelsen af indikationen til vedligeholdelsesbehandling. Fagudvalget har valgt at lægge mest vægt på CALBG studiet, og Celgene tilslutter sig denne prioritering, da studiets population og intervention ligger tættest på behandlingen af danske patienter.

Vi bemærker, at både fagudvalget og rådet har lagt vægt på den væsentlige forbedring i overlevelse på gennemsnitligt 2 år for de patienter, der fortsætter behandlingen og som udgør mere end 70 pct. af den samlede patientgruppe. Celgene er enig i denne betragtning. Vi har desuden noteret os, at Medicinrådet lægger vægt på vigtigheden af, at patienter informeres om eventuelle bivirkninger samt ønsker et beslutningsstøtteværktøj til at sikre ensartet rådgivning af patienter. Vi bidrager naturligvis gerne med viden, hvis der er behov for dette.

Vi takker for et godt samarbejde i forbindelse med ansøgningsprocessen. Vi står naturligvis til rådighed for eventuelle spørgsmål eller kommentarer.

Med venlig hilsen

Nicolai Fik
Senior Market Access Manager
Celgene ApS

Celgene AS
Balder Alle 2
2050 Jessheim, Norway
Telephone +47 6397 9800
Telephone +47 6397 9801
VAT-no NO891297262

Celgene Oy
Lentäjantie 3
01530 Vantaa, Finland
Telephone +358 (0) 9 774 21500
VAT-no FI20959390

Celgene ApS
Kristianiagade 8, 3.sal
2100 København Ø, Denmark
Telephone +45 3527 1600
Telefax +45 3527 1660
VAT-no DK30497147

Celgene AB
Kista Science Tower
Visiting: Färögatan 33
164 51 Kista, Sweden
Telephone + 46 8 703 1600
Telefax + 46 8 703 1601
VAT-no SE556704241001

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling til behandling af patienter med knoglemarvskræft (myelomatose)

Handelsnavn	Revlimid®
Generisk navn	Lenalidomid
Firma	Celgene
ATC-kode	L04AX04
Virkningsmekanisme	Lenalidomid er en thalidomidanalog med immunmodulerende, antiangiogenetisk og antineoplastisk virkning.
Administration/dosis	Den anbefalede startdosis er 10 mg oralt én gang dagligt kontinuerligt (på dag 1-28 i gentagne cyklusser af 28-dages varighed) til sygdomsprogression eller intolerans. Efter 3 cyklusser med lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling kan dosis øges til 15 mg oralt én gang dagligt, hvis dette tolereres.
EMA-indikation	Revlimid som monoterapi er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret knoglemarvskræft hos voksne patienter, der har gennemgået autolog stamcelletransplantation.
Godkendelsesdato	30. januar 2018
Offentliggørelsesdato	30. januar 2018
Dokumentnummer	14283
Versionsnummer	1.1

Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling til patienter med knoglemarvskræft giver en vigtig klinisk merværdi for patienterne. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold, der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

Om Medicinrådet:

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

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som 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.

Forkortelser

CR	Komplet respons
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment report
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System
HDT/STS	Højdosis kemoterapi med stamcellestøtte
HOVON	the Haemato Oncology Foundation for Adults in the Netherlands
HR	Hazard ratio
i.e.	Kan ikke estimeres
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	International Staging System
PET/CT	Positron emission tomografi/computed tomografi
PFS	Progression free survival (progressionsfri overlevelse)
PR	Partielt respons
RCT	Randomiserede kliniske studier
RR	Relativ risiko
SD	Stabil sygdom
SPM	Sekundær primær malignitet
TEAE	Uønskede hændelser opstået under behandlingen (treatment emergent adverse event)
VGPR	Meget godt partielt respons (Very good partial response)

Indhold

1	Baggrund.....	5
2	Formål.....	6
3	Metode	6
4	Litteratursøgning	7
5	Klinisk merværdi	8
5.1	Klinisk spørgsmål	8
5.2	Klinisk merværdi	8
5.2.1	Gennemgang af studier	9
5.2.2	Resultater og vurdering	11
5.2.3	Øvrige overvejelser	16
5.2.4	Evidensens kvalitet	17
6	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	17
7	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	18
8	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	18
9	Referencer	19
	Bilag 1 - Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	20
	Bilag 2 – Forskelle mellem de tre primærstudier	21
	Bilag 3 – Forrest plot for metaanalyse på effektmålet behandlingsophør	23
	Bilag 4 – Oversigt over TEAE'er i de tre studier.....	24
	Bilag 5 - GRADE evidensprofiler.....	28
	Cochrane Risk of Bias.....	28
	GRADE-evidensprofil	32

1 Baggrund

Myelomatose

Knoglemarvskræft (myelomatose) er en ikkehelbredelig, men behandlingsfølsom kræftsygdom, som skyldes proliferation af maligne plasmaceller i knoglemarven. Patienten kan opleve symptomer på anæmi med f.eks. træthed og åndenød samt øget infektionstendens på grund af nedsat knoglemarvsfunktion. Hos størstedelen af patienterne ses osteolytiske knogleforandringer eller ryghvirvelsammenfald, da de maligne plasmaceller påvirker knogleremodelleringen med øget osteoklastaktivitet og reduceret osteoblastaktivitet. Knoglenedbrydelsen fører til øget risiko for knoglebrud, knoglesmerter og hypercalcæmi [1]. 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 (lette kæder). Hos nogle patienter vil M-komponenten give anledning til nyreskader eller egentligt nyresvigt [1].

Myelomatose diagnosticeres på baggrund af fund ved knoglemarvsundersøgelse, billeddiagnostik (røntgen, CT, MR, PET/CT), evt. histologisk biopsi fra påvist tumor (myelom), samt undersøgelse for M-komponent i serum og urin. De diagnostiske kriterier, som anvendes i Danmark, er anbefalet af International Myeloma Working Group (IMWG) [2].

Prævalens og incidens

Myelomatose er den næsthøypigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark, hvor i alt ca. 1.800 patienter estimeres at leve med sygdommen. Der diagnosticeres nu ca. 450 nye patienter om året i Danmark, og medianalder ved diagnose er ca. 71 år. Incidensen stiger med alderen. Myelomatose forekommer lidt hyppigere hos mænd end hos kvinder, men kønsratioen er tæt på 1. Ved diagnosetidspunktet har 25 % af patienterne asymptomatisk ikkebehandlingskrævende myelomatose, såkaldt smoldering myelomatose. På nuværende tidspunkt er der ikke evidens for, at disse patienters prognose bedres ved opstart af medicinsk behandling. Derfor følges asymptomatiske patienter uden behandling frem til veldefinerede tegn på sygdomsaktivitet. De resterende, 75 % svarende til ca. 330 patienter årligt [3], vil være behandlingskrævende på diagnosetidspunktet [1].

Primærbehandling til nydiagnosticerede myelomatosepatienter yngre end 70 år og uden betydende komorbiditet er højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT/STS). Denne behandling er internationalt anerkendt som den bedste behandling uden ligeværdige alternativer [4–6], såfremt patienten tåler den. Gruppen af patienter, der modtager HDT/STS, udgør årligt ca. 100 patienter, og den mediane overlevelse for denne patientgruppe er ca. 7 år (svarende til 84 måneder).

Anvendelse af det nye lægemiddel

Lenalidomid er et centralt lægemiddel i behandlingen af myelomatose, der siden EMA-godkendelse i 2007 har indgået i en lang række kombinationsbehandlinger til behandling af myelomatose. I disse kombinationsbehandlinger er standarddosering af lenalidomid 25 mg dag 1-21, efterfulgt af 7 dages pause, hvorefter behandlingen gentages. Denne dosering fortsætter til progression eller ønske om behandlingsophør [7].

Lenalidomid som monoterapi er som det første lægemiddel blevet godkendt af EMA til vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret myelomatose hos voksne patienter, der har gennemgået HDT/STS. Der er derfor ikke nogen gældende standardbehandling, der anvendes i perioden efter HDT/STS indtil første relaps. Den anbefalede startdosis af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling er 10 mg oralt én gang dagligt kontinuerligt (på dag 1-28 i gentagne cyklusser af 28 dages varighed). Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller intolerans. Efter 3 cyklusser

med lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling kan dosis øges til 15 mg oralt én gang dagligt, hvis dette tolereres.

Lenalidomid blev godkendt som vedligeholdelsesbehandling i februar 2017 og markedsføres som hårde kapsler i styrkerne 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg og 25 mg [7].

2 Formål

Vurderingsrapporten har til formål systematisk at vurdere den kliniske merværdi af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med ingen vedligeholdelsesbehandling med henblik på at vurdere, om Medicinrådet skal anbefale lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling som standardbehandling til patienter med myelomatose, der har gennemgået HDT/STS.

Vurderingsrapporten bygger på den endelige ansøgning fra Celgene modtaget d. 13. november 2017 og vil sammen med omkostningsanalysen udarbejdet af Amgros danne grundlag for Rådets anbefalingsrapport.

3 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgers metodeafsnit er valideret af Medicinrådet.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol version 1.0, som blev godkendt i Medicinrådet den 19. oktober 2017. Protokollen er udarbejdet af fagudvalget vedrørende knoglemarvskræft (myelomatose) efter Medicinrådets gældende metoder.

Ansøgers endelige ansøgning blev modtaget den 13. november 2017.

Fagudvalget vurderer, at vurderingen kan basere sig på de tilgængelige data med følgende bemærkninger:

- Datagrundlaget for effektmålet behandlingsophør grundet bivirkninger er baseret på data for TEAE'er (treatment emergent adverse events), som udover bivirkninger omfatter øvrige hændelser opstået i behandlingsforløbet.
- Der er ikke leveret data for livskvalitet fra de randomiserede undersøgelser, fordi livskvalitet ikke har indgået som effektmål i de kliniske studier. Der er i stedet rapporteret data fra tværsnitsstudier i form af conferenceabstracts.

4 Litteratursøgning

Ansøger har efter anvisning fra sekretariatets arbejdsgruppe anvendt følgende søgestreng i PubMed og CENTRAL:

Pubmed	CENTRAL
#1 "Multiple Myeloma"[mh]	#1 [mh "Multiple Myeloma"]
#2 myeloma*[tiab] OR ndmm*[tiab] OR (kahler*[tiab] AND disease*[tiab])	#2 myeloma* or ndmm* or (kahler* near/3 disease*)
#3 #1 OR #2	#3 #1 or #2
#4 "Maintenance Chemotherapy"[mh]	#4 [mh "Maintenance Chemotherapy"]
#5 maintenance*[tiab] OR asct*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR mono-therap*[tiab]	#5 maintenance* or asct* or monotherap* or mono-therap*
#6 #4 OR #5	#6 #4 or #5
#7 "Stem Cell Transplantation"[mh]	#7 [mh "Stem Cell Transplantation"]
#8 transplant*[tiab]	#8 transplant*
#9 #7 OR #8	#9 #7 or #8
#10 #3 AND #6 AND #9	#10 #3 and #6 and #9
#11 "lenalidomide"[nm]	#11 lenalidomid* or revlimid* or revimid* or cc-5013* or cc5013*
#12 lenalidomid*[tiab] OR revlimid*[tiab] OR revimid*[tiab] OR cc-5013*[tiab] OR cc5013*[tiab]	#12 #10 and #11
#13 #11 OR #12	
#14 #10 AND #13	
#15 "Animals"[mh] NOT "Humans"[mh]	
#16 #14 NOT #15	
Resultat: 315 referencer (10. november 2017)	Resultat: 196 referencer (10. november 2017)
Enkeltsøgestreng anvendt i PubMed.	
((("Multiple Myeloma"[mh] OR myeloma*[tiab] OR ndmm*[tiab] OR (kahler*[tiab] AND disease*[tiab]))) AND ("Maintenance Chemotherapy"[mh] OR maintenance*[tiab] OR asct*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR mono-therap*[tiab]) AND ("Stem Cell Transplantation"[mh] OR transplant*[tiab])) AND ("lenalidomide"[nm] OR lenalidomid*[tiab] OR revlimid*[tiab] OR revimid*[tiab] OR cc-5013*[tiab] OR cc5013*[tiab])) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh]))	

Ansøgers PRISMA-diagram og litteraturgennemgang fremgår af ansøgningen.

Identificerede studier

Ansøger har gennem den systematiske litteratursøgning identificeret fem publikationer, omfattende tre randomiserede kliniske studier (RCT) og en metaanalyse, der sammen med EPAR'en for Revlimid® udgør datagrundlaget for de sammenlignende kvantitative analyser. De fem studier er:

McCarthy, P.L., et al., Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2012. 366(19): p. 1770-81 [8].

Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*. 2017;4(9):e431-e442. [9].

Attal, M., et al., Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2012. 366(19): p. 1782-91. [10].

Palumbo, A., et al., Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2014. 371(10): p. 895-905. [11].

McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017: Jco2017726679. [12].

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. Vurderingen bygger på vægtningen af effektmål. Disse blev kategoriseret som "kritiske", "vigtige" og "mindre vigtige" i protokollen. I vurderingen vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

- Vægtningen af effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, hvis øverste grænse skal ligge under et forhåndsdefineret væsentlighedskriterium. Den absolutte effekt sammenlignes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk relevante forskel".

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og inddrager blandt andet forhold som studiedesign, risiko for bias og effektstørrelse. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Klinisk merværdi

5.1 Klinisk spørgsmål

Hvilken klinisk merværdi tilbyder lenalidomid sammenlignet med placebo som vedligeholdelsesbehandling til nyligt diagnosticerede patienter med myelomatose, som har gennemgået behandling med HDT/STS?

5.2 Klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling til patienter med myelomatose, der har gennemgået HDT/STS, giver en vigtig klinisk merværdi baseret på en meget lav evidenskvalitet.

5.2.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

Søgningen identificerede tre RCT, som direkte sammenligner lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling med placebo i patientpopulationer, der har gennemgået HDT/STS. Alle tre studier er investigatorinitierede.

Attal 2012 (IFM 2012)

Dette studie er et dobbeltblindet placebokontrolleret fase 3 studie med 614 patienter udført af Intergroupe Francophone du Myélome (IFM). Det primære endepunkt er progressionsfri overlevelse (PFS). Sekundære endepunkter er responsrate, hændelsesfri overlevelse og overlevelse (overall survival). Studiet blev afblindet efter median 30 måneder. Efter yderligere ca. 6 måneder, blev studiet stoppet på grund af en øget forekomst af SPM i lenalidomidarmen. Median opfølgningstid er i det oprindeligt publicerede studie 45 måneder efter randomisering. Analyser blev udført ifølge ITT-populationen. Der er senere opfølgingsdata, som fremgår af EPARen (median opfølgningstid 96,7 måneder, data cut-off februar 2016) [10,13].

Baselinekarakteristika

I IFM-studiet var deltagerne i lenalidomid- og placebogrunderne signifikant forskellige i forhold til cytogenetiske abnormaliteter (andelen med translokation(4;14) var 10 % i lenalidomidgruppen og 5 % i placebogruppen, og andelen med translokation(4;14) eller deletion af kromosom 17 var 20 % i lenalidomidgruppen og 11 % i placebogruppen). I forhold til de øvrige rapporterede baselinekarakteristika var grupperne ikke signifikant forskellige, herunder alder (median 55 og 55 år), andel mænd (55 og 59 %), andel med IgG-myelomatose (63 og 55 %), andel med IgA-myelomatose (20 og 25 %), andel med light-chain-myelomatose (15 og 18 %), andel med andre typer myelomatose (2 og 2 %), International Staging System (ISS) sygdomsstadie I (43 og 49 %), ISS stadie II (35 og 36 %), ISS stadie III (22 og 15 %), andel med < 3 mg/liter β 2-microglobulin (45 og 45 %), og andel med > 3 mg/liter β 2-microglobulin (55 og 55 %) [10].

McCarthy 2012 (CALGB 2012)

Dette studie er et dobbeltblindet placebokontrolleret fase 3-studie med 460 patienter. Det primære endepunkt er tid til progression (i studiet defineret som tid til sygdomsprogression eller død). Sekundære endepunkter er overlevelse (overall survival, respons efter transplantation og feasibility af den langvarige lægemiddeladministration). Medianopfølgningstid i det oprindeligt publicerede studie er 34 måneder fra randomisering. Efter en medianopfølgningstid på 18 måneder blev studiet afblindet, og af de tilbageværende 128 patienter i placebogruppen krydsede 86 over i lenalidomidarmen. Analyser blev udført ifølge ITT-populationen. Der er senere opfølgingsdata, som fremgår af EPAR'en (medianopfølgningstid 89 måneder, data cut-off februar 2016) [8,13].

Baselinekarakteristika

I CALGB-studiet var deltagerne i lenalidomid- og placebogrunderne ikke signifikant forskellige i forhold til de rapporterede baselinekarakteristika, herunder alder (median 59 og 58 år), andel mænd (52 og 56 %), andel med > 2,5 mg/liter β 2-microglobulin (22 og 24 %), andel med < 2,5 mg/liter β 2-microglobulin (22 og 24 %), Durie-Salmon sygdomsstadie I (15 og 12 %), Durie-Salmon sygdomsstadie II (31 og 26 %), Durie-Salmon sygdomsstadie III (48 og 56 %), ISS sygdomsstadie I (77 og 74 %), ISS sygdomsstadie II (5 og 7 %) og ISS sygdomsstadie III (2 og 1 %) [8].

Palumbo 2014 (GIMEMA 2014)

Dette studie er et open-label fase 3-studie med 4 arme, der udover at sammenligne lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling med ingen vedligeholdelsesbehandling også sammenligner HDT/STS med melphalan-lenalidomid-prednison. Det primære endepunkt er PFS. Sekundære endepunkter er overlevelse

(overall survival), responsrate, tid til respons og sikkerhed. Den mediane opfølgningstid fra enrolment er i det oprindeligt publicerede studie 51,2 måneder, og der findes ikke opdaterede data i EPAR'en. Analyser blev udført ifølge ITT-populationen. Studiet var ikke statistisk dimensioneret til at vise en forskel mellem vedligeholdelse og ingen vedligeholdelse [11].

Baselinekarakteristika

I GIMEMA-studiet var deltagerne, som modtog henholdsvis lenalidomid og ingen vedligeholdelsesbehandling, ikke signifikant forskellige i forhold til de rapporterede baselinekarakteristika, herunder alder (median 57 og 57 år), andel mænd (55 og 54 %), ISS stadie I (55 og 51 %), ISS stadie II (19 og 30 %), ISS stadie III (17 og 19 %), andel med deletion 17p (10 og 12 %), andel med translokation (4;14) (17 og 13 %), andel med deletion 13q (50 og 51 %) og andel med translokation(11;14) (19 og 22 %) [11].

Population

En række forhold er forskellige i de 3 studier, ligesom der er forhold i studierne, der adskiller sig fra danske forhold. Forskellene mellem studierne er summeret nedenfor og oplyst i bilag 2.

Stratificeringen er forskellig mellem de tre studier, hvor de største forskelle er på stratificering efter induktionsbehandling (CALGB), cytogenetik (IFM) og respons efter HDT/STS (IFM). IFM rapporterer cytogenetik status, hvor der i lenalidomidgruppen er flere patienter med dårlige cytogenetisk prognostika. I CALGB og GIMEMA er der ikke rapporteret forskel i baselinekarakteristika mellem de to grupper, men i CALGB er der ikke information om cytogenetik eller laktatdehydrogenase, som begge kan være dårlige prognostika. I CALGB ser der ud til at være flere patienter med International Staging System I, altså bedre prognose [13], men det er ved registrering i studiet og altså efter HDT/STS.

Hvad angår induktionsbehandling er GIMEMA det eneste studie, der inkluderer nydiagnosticerede patienter. CALGB inkluderer patienter efter 2-12 måneders induktionsbehandling (maks. 2 regimer) og IFM inkluderer patienter < 6 måneder efter 1. eller 2. HDT/STS [13].

Selve induktionsbehandlingen er forskellig mellem de 3 studier, hvor primært IFM adskiller sig ved, at ca. halvdelen af patienterne er behandlet med et regime, som fagudvalget i dag betragter som inferiørt (vincristen, adriamycin, dexamethason).

I CALGB fik patienter én HDT/STS, i IFM fik 79 % én HDT/STS og 21 % to HDT/STS, og i GIMEMA fik 35 % én HDT/STS og 65 % to HDT/STS. Alle patienter i IFM fik konsoliderende behandling efter HDT/STS med to serier lenalidomid og dexamethason [13].

Ved randomisering, som forgik ca. 3 måneder efter sidste HDT/STS, havde patienterne i IFM et dybere respons med næsten 100 % af patienterne med minimum partielt respons. I CALGB var 79 % og 82 % i ≥ partielt respons i henholdsvis lenalidomid- og placebogruppen. I GIMEMA-studiet er der ikke information om respons ved randomisering [13].

Vedligeholdelsesbehandlingen med lenalidomid var forskellig mellem de tre studier. I CALGB og IFM fik patienterne 10 mg i 28/28 dage, øget til 15 mg efter 3 måneder og i GIMEMA 10 mg i 21/28 dage [13].

Varigheden af vedligeholdelsesbehandling var ligeledes forskellig mellem de tre studier. De tre studier var designet til, at patienterne blev behandlet med lenalidomid til progression eller intolerabel toksicitet. Men i IFM i forbindelse med tillægsprotokol 9 af 21. marts 2011 stoppede 119 patienter med lenalidomid. I juli 2010 stoppede placebogruppen med behandling i IFM, og der var ingen cross-over, mens der i CALGB i december 2009 var 86 patienter fra placebogruppen, der krydsede over til behandling med lenalidomid [13]. Den gennemsnitlige behandlingstid fremgår af EMAs assessment report (EPAR) og er angivet til gennemsnitligt 30 og 24 måneder i henholdsvis CALGB og IFM [13].

Ved behandlingskrævende sygdomsprogression (relaps) var der betydelig flere patienter i IFM der blev behandlet med HDT/STS (ca. 25 %) i både lenalidomid- og placebogruppen, mens det kun var ca. 4 % i CALGB og 7 % i GIMEMA [13].

Forskel i induktionsbehandling, antal HDT/STS, konsoliderende behandling, respons før randomisering og varighed af vedligeholdelsesbehandlingen kan alle have betydning for både progressionsfri overlevelse (PFS) og overlevelse (OS), hvilket gør det svært at sammenligne de tre studier. Samtidig kan forskel i behandling ved sygdomsprogression have betydning for OS.

Det faktum, at 39 % af patienterne i IFM ikke gennemfører vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid som planlagt, kan have betydning for både PFS og OS.

Det bemærkes, at i CALGB behandles 36,6 % af patienter i lenalidomidgruppen i ≥ 3 år og 24,1 % i ≥ 4 år, mens det er henholdsvis 24,2 % og 1,4 % i IFM [13].

Sidst skal det nævnes, at GIMEMA statistisk ikke var designet til at vise en forskel på vedligeholdelses- og ikkevedligeholdelsesbehandling.

I Danmark anvendes aktuelt en induktionsbehandling indeholdende bortezomib, cyclophosphamid og dexamethason, hvilket ikke kan sammenlignes fuldstændigt med induktionsbehandlingerne i de tre studier. Men i CALGB og IFM blev ca. 40 % af patienterne behandlet med et bortezomibholdigt regime. I Danmark er standardbehandling én HDT/STS og ingen konsoliderende behandling, hvorved den danske behandling mere ligner behandlingen anvendt i CALGB end i IFM og GIMEMA.

5.2.2 Resultater og vurdering

Resultaterne af de udførte analyser og besvarelse af protokollens kliniske spørgsmål er anført pr. effektmål.

Data for overlevelse er baseret på opdateret data fra EPAR'en [13]. For overlevelse er data cut-off for IFM og CALGB februar 2016. For GIMEMA var data cut-off april 2013 for subgruppen, der havde gennemgået HDT/STS. Hazard ratio (HR) for den pågældende subgruppe fremgår af McCarthy 2017 [12].

For behandlingsophør grundet bivirkninger er data cut-off marts 2015 og for CALGB og IFM baseret på data fra EPAR'en [13]. Data fra GIMEMA er rapporteret i studiet. Metaanalysen for behandlingsophør er efter aftale med ansøger foretaget i Medicinrådet baseret på safety-populationen med random effects for behandlingsgrupperne.

Overlevelse (overall survival) (kritisk)

Datagrundlaget for vurderingen af effektmålet overlevelse er de 3 identificerede studier. Der foreligger desuden en metaanalyse, McCarthy 2017, hvori de 3 studier indgår. I denne baserer overlevelseskurven sig på antagelsen om, at den relative effekt på dødelighed er den samme over tid i de to grupper. Dette giver den gennemsnitlige risikoreduktion over tid, men er ikke retvisende på kort sigt eller lang sigt. Analysen antager en fixed effect mellem grupperne, men det bør justeres med random effect, idet studierne er gennemført i forskellig kontekst, hvilket giver en tilfældig variation. Denne er der ikke taget højde for i analysen. Fagudvalget vurderer, at de identificerede studier er så forskellige, at den forventede effektstørrelse på overlevelse vil være forskellig og vurderer på den baggrund, at der ikke foretages en metaanalyse for effektmålet overlevelse.

Fagudvalget har vurderet, at en forøgelse på 6 måneder i den mediane overlevelse er den mindste klinisk relevante forskel for dette effektmål. To af de anvendte studier har nået en median for overlevelse. Medicinrådets vurdering for hvert studie er anført i tabel 1 nedenfor.

I CALGB-studiet ved den seneste data cut-off (februar 2016) er den mediane overlevelse forøget med 26,8 måneder fra 84,2 [71,0-102,7] i placebogruppen til 111,0 [101,8-i.e.] i den aktive behandlingsarm med en HR på 0,61 [0,46-0,81] [7]. Data fra dette studie indplacerer dermed lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling i kategorien stor klinisk merværdi. I IFM-studiet ved den seneste data cut-off (februar 2016) er den mediane overlevelse forøget med 17,8 måneder fra 88,1 [80,7-108,4] i placeboarmen til 105,9 [88,8-i.e.] i den aktive behandlingsarm med en HR på 0,90 [0,72-1,13] [7]. Data fra dette studie indplacerer altså lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling i kategorien ingen klinisk merværdi, med den bemærkning at den mindste klinisk relevante forskel er opnået. I GIMEMA-studiet er den mediane overlevelse endnu ikke nået, men data fra de to arme, hvor patienterne har modtaget HDT/STS inden vedligeholdelsesbehandlingen, angiver en HR på 0,72 [0,37-1,38] [12], hvilket indplacerer lenalidomid i kategorien ingen klinisk merværdi for dette studie. De i studierne opnåede forskelle i medianoverlevelsen er angivet i tabel 1 nedenfor. Forskellene beregnet ud fra HR i hvert enkelt studie og den mediane overlevelse i den danske population, der har gennemgået HDT/STS, men ikke får vedligeholdelsesbehandling, er for CALGB 53,7 måneder [19,7-98,6], for IFM 9,3 måneder [-9,7-32,7] og for GIMEMA 32 måneder [-23,1-143,0].

Fagudvalget lægger vægt på at CALGB-studiet er udført under forhold, der ligner de danske mest og fremhæver den effektive induktionsbehandling og fraværet af konsoliderende behandling som de væsentligste årsager hertil. Fagudvalget lægger vægt på, at patienterne i CALGB-studiet fik behandling med lenalidomidvedligehold frem til progression eller intolerabel toksicitet, hvilket er lig den indikation for lenalidomid, som fagudvalget skal tage stilling til. Fagudvalget lægger vægt på, at i IFM ophørte 39 % af patienterne med lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling inden progression eller intolerabel toksicitet.

Tabel 1. Tabel for vurdering af klinisk merværdi for effektmålet overlevelse. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra studierne, som indgår i Medicinrådets vurdering.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering*
Absolutte forskelle	Forskel i medianoverlevelse på 6 måneder		CALGB-studiet: 26,8 måneder IFM studiet: 17,8 måneder GIMEMA: kan ikke estimeres, median ikke opnået
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,85	CALGB-studiet: HR 0,61 [0,46-0,81]
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,95	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse ≥ 1,00	IFM-studiet: HR 0,90 [0,72-1,13] GIMEMA-studiet: 0,72 [0,37-1,38]
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Fagudvalget lægger vægt på, at GIMEMA statistisk ikke er designet til at vise en forskel på vedligeholdelses- og ikkevedligeholdelsesbehandling. Fagudvalget tillægger derfor resultaterne fra CALGB-studiet den største vægt. Fagudvalget vurderer, at de ikkesignifikante resultater fra de to andre studier bør trække merværdien ned, selvom den absolutte forøgelse i overlevelse i IFM- og GIMEMA-studierne overstiger den mindste

klinisk relevante forskel og underbygger resultaterne fra CALGB-studiet, omend de ikke er signifikante. På den baggrund vurderer fagudvalget, at lenalidomid samlet set for dette effektmål har en vigtig klinisk merværdi.

Evidensens kvalitet for effektmålet overlevelse, for lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling til patienter med myelomatose, er vurderet som værende **meget lav**.

Evidensens kvalitet er nedgraderet på grund af inkonsistens mellem resultaterne i studierne, indirekthed fordi kun ét ud af de tre inkluderede studier vurderes at være sammenligneligt med danske forhold, og unøjagtighed fordi konfidensintervallerne på effektestimaterne er så brede, at de dækker over forskellige kliniske konsekvenser. Oversigt over evidensens kvalitet per effektmål kan ses i bilag 5.

Behandlingsophør grundet bivirkninger (kritisk)

For alle 3 studier gælder, at datagrundlaget er behandlingsophør grundet "treatment-emergent adverse events" (TEAE'er) i modsætning til det i protokollen efterspurgte behandlingsophør grundet bivirkninger. TEAE'er omfatter både hændelser, der er relaterede til behandlingen (bivirkninger) og andre hændelser opstået i behandlingsforløbet. TEAE'er udtrykker således effekt (hvor mange sygdomsrelaterede hændelser er forhindret på grund af effekten), bivirkninger og andre hændelser, der ikke nødvendigvis er relateret til behandlingen. Andelen af bivirkninger må forventes at udgøre en delmængde af de samlede TEAE'er, hvilket påvirker anvendeligheden af den i protokollen definerede mindste klinisk relevante forskel, som således ikke kan anvendes som en meningsfuld grænse for forskellen mellem grupperne. Da datagrundlaget for fagudvalgets vurdering er baseret på TEAE'er, må vurderingen af effektmålet imidlertid også basere sig herpå.

Effektmålet er analyseret med en metaanalyse foretaget af Medicinrådets sekretariat på baggrund af de nyeste data fra de tre studier. Fagudvalget vurderer på trods af forskelle i behandlingsvarighed, at forskellene mellem studierne ikke var af stor betydning for den forventede effektstørrelse for effektmålet behandlingsophør grundet bivirkninger (TEAE'er), og at studierne på den baggrund kunne indgå i en metaanalyse for dette effektmål. Resultaterne fremgår af tabel 2 nedenfor. For CALGB og IFM er det anvendte datagrundlag identificeret i EPAR'en [13] (data cut-off marts 2015), mens det for GIMEMA er identificeret i publikationen [11]. Data for CALGB omfatter hændelser, der blev rapporteret efter HDT/STS samt hændelser for perioden med vedligeholdelsesbehandling, hvor data for IFM og GIMEMA kun omfatter hændelser for perioden med vedligeholdelsesbehandling.

Metaanalysen finder en RR på 5,73 [1,74-18,92], som indplacerer lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling i kategorien negativ klinisk merværdi for dette effektmål, da den nedre konfidensgrænse er over 1. Den absolutte forskel er beregnet på baggrund af det mediane frafald i placebogrupperne og den i metaanalysen beregnede RR. Forrest plot for metaanalysen fremgår af bilag 3.

For at vurdere betydningen af effektmålet for den samlede kliniske merværdi er alvorligheden og typen af hændelserne vigtig. Størstedelen af patienterne i CALGB og IFM i både lenalidomid- og placebogruppen oplevede mindst en TEAE (Tabel 1, bilag 4). Der var ganske få grad 5 TEAE'er, mens grad 3 eller 4 TEAE'er blev registreret hos cirka 80 % og 55 % i lenalidomid- og placebogruppen i CALGB og 57 % og 30 % i IFM. Fagudvalget bemærker, at niveauet af hændelser også i placebogruppen er højt, hvilket afspejler sygdommens alvorlighed. I CALGB var der ved seneste data cut-off 28,1 % i lenalidomidgruppen og 2,7 % i placebogruppen, der ophørte behandling pga. TEAE'er. I IFM-studiet var det 27,6 % og 10,0 % i lenalidomid- og placebogruppen (bilag 4, tabel 1).

De enkelte publikationer [8,10,11] angiver ophør på grund af AE'er i lenalidomid- og placebo-/observationsgruppen på 10 og 1,4 % i CALGB, 27 og 15 % i IFM og 5,2 og 0 % i GIMEMA (Tabel 2, bilag 4).

Det højere ophør på grund af AE'er i IFM kan skyldes, at data inkluderer de 2 serier konsoliderende behandling med lenalidomid, som både lenalidomid- og placebogruppen fik.

Tabel 2. Tabel for vurdering af klinisk merværdi for effektmålet behandlingsophør grundet bivirkninger (TEAE'er). Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra metaanalysen foretaget i Medicinrådets sekretariat.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering*
Absolutte forskelle	Forskel på 10 procentpoint mellem grupperne.		25,4 % (CALGB) 17,6 % (IFM) 5,2 % (GIMEMA)
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	
	Negativ merværdi	Nedre konfidensgrænse \geq 1,00	RR: 5,73 (1,74 – 18,92)
Evidensens kvalitet	Angiv niveau (høj, moderat, lav, meget lav)		
*Baseret på data for TEAE'er			

Fagudvalget lægger vægt på, at det kritiske effektmål behandlingsophør grundet bivirkninger er vurderet ud fra TEAE'er, som ikke alene inkluderer bivirkninger. Fagudvalget lægger vægt på, at patienter ophører med behandlingen i CALGB og IFM i både lenalidomid- og placebogruppen på grund af TEAE'er. Fagudvalget bemærker, at der ikke er oplysning om, hvilken grad de TEAE'er, som medførte behandlingsophør, havde. Fagudvalget vurderer, at mere end 70 % af patienterne fortsætter med lenalidomidbehandling til trods for TEAE'er, hvilket indikerer, at der ikke er tale om alvorlige livstruende TEAE'er. Samtidig er myelomatose en livsforkortende sygdom, hvor vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid kan give en gennemsnitlig overlevelsesevinst på 2 år. Derfor vurderer fagudvalget, at effektmålet behandlingsophør grundet bivirkninger ikke skal medføre en nedjustering af den kliniske merværdi.

Evidensens kvalitet for effektmålet behandlingsophør på grund af bivirkninger for lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling til patienter med myelomatose er vurderet som værende **meget lav**.

Evidensens kvalitet er nedgraderet på grund af stor inkonsistens mellem resultaterne i studierne og stor unøjagtighed, fordi konfidensintervallerne på effektestimaterne er så brede, så de dækker over forskellige kliniske konsekvenser. Oversigt over evidensens kvalitet per effektmål kan ses i bilag 5.

Livskvalitet (vigtigt)

Ansøger har ikke identificeret publicerede randomiserede studier med data for livskvalitet, og de i ansøgningen rapporterede data er ikke systematisk fremsøgt. Ansøger rapporterer data fra et conferenceabstract fra 2017, omhandlende et tværsnitsstudie udført i 3 grupper af myelomatosepatienter på forskellige stadier i deres behandlingsforløb. Patientgrupperne er enten ikke startet vedligeholdelsesbehandling (dag 30-100 efter HDT/STS), modtager ingen vedligeholdelsesbehandling (> 100

dage efter HDT/STS) eller modtager vedligeholdelsesbehandling (> 100 dage efter HDT/STS). En subgruppe i tværsnitstudiet modtager lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling, men der er ikke rapporteret data fra denne gruppe. Studiet kan derfor ikke belyse Medicinrådets kliniske spørgsmål. Ansøger henviser desuden til et abstract fra 2016, omhandlende et andet tværsnitstudie, hvor livskvalitet er målt med redskabet EQ-5D i 3 grupper der er > 60 dage efter HDT/STS, og hvor patienten modtager enten lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling, ingen vedligeholdelse eller anden vedligeholdelsesbehandling. Studiet identificerer ingen signifikant forskel i livskvaliteten mellem grupperne.

Der er ikke foretaget en vurdering af evidensens kvalitet for effektmålet livskvalitet, idet data kun er tilgængelig som abstracts. De i ansøgningen rapporterede data opfylder ikke kriterierne for at indgå i vurderingen som evidens. Fagudvalget vurderer dermed ikke, at der er et tilstrækkeligt grundlag for at konkludere på effektmålet livskvalitet.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger (særligt fokus på SPM) (vigtigt)

Fra EPAR'en er de hyppigste TEAE'er fra CALGB- og IFM-studierne fremhævet i bilag 4, tabel 3. Det fremgår, at der primært var tale om hæmatologiske bivirkninger (neutropeni og trombocytopeni), gastrointestinale bivirkninger (diarré), infektioner, hudreaktioner og generelle symptomer (primært fatigue). Det fremgår også, at grad 3 eller 4 TEAE'er primært var neutropeni, trombocytopeni eller infektioner.

I publikationerne af de 3 studier [8,10,11] var de hyppigste grad 3 eller 4 AE'er neutropeni, trombocytopeni, infektioner eller hudreaktioner (bilag 4, tabel 4).

Typen af bivirkningerne for lenalidomidvedligeholdelsesbehandling stemmer overens med fagudvalgets erfaringer med lenalidomid i andre behandlingsregimer. Afhængigt af sværhedsgraden af en bivirkning kan den medføre pausering i behandlingen med lenalidomid. Fagudvalget bemærker, at de alvorligste bivirkninger (\geq grad 3) primært var neutropeni, trombocytopeni og infektioner, hvor majoriteten var grad 3-bivirkninger. Fagudvalget vurderer på baggrund af egne erfaringer med vedligeholdelsesbehandling i protokolleret sammenhæng (HOVON95) eller med dosisjustering af lenalidomid til lavere doser, at bivirkningerne ved lenalidomidvedligeholdelse er mindre alvorlige.

Fagudvalget efterspurgte i protokollen, at ansøger redegjorde for risikoen for at udvikle sekundær primære maligniteter (SPM). I EPAR'en fremgår data fra CALGB- og IFM-studierne fra seneste data cut-off (februar 2016), se bilag 4, tabel 5. SPM kan opdeles i invasive og noninvasive (f.eks. basalcellekarcinom). I lenalidomidgruppen var der henholdsvis 16,1 % og 14,1 % tilfælde af invasiv SPM i CALGB og IFM, mens der i placebogruppen var 8,1 % og 9,3 %. Tilfældene af noninvasiv SPM var lavere, i CALGB 5,4 % og 4,5 %, mens der i IFM var 3,3 % og 2,3 %. I GIMEMA-studiet var forekomsten af SPM lavere end i de to andre studier.

Som det fremgår af bilag 4, tabel 6, er incidensraten pr. 100 personår for de poolede data fra CALGB og IFM [13] for invasiv SPM 2,69 og 1,61 for lenalidomid- og placebogruppen. For de noninvasive SPM'er er incidensraten 0,72 og 0,59 pr. 100 personår.

Der er en forskel i incidensraten pr. 100 personår for invasiv SPM, men ikke noninvasiv SPM mellem lenalidomid- og placebogruppen (bilag 4, tabel 6). I forhold til invasiv SPM er der primært tale om en forskel i hæmatologiske invasive SPM'er. Hyppigheden af maligne myelo- eller lymfoproliferative sygdomme var stort set ens i CALGB og IFM.

Fagudvalget fremhæver, at myelomatose i alle tilfælde må betragtes som en yderst alvorlig og hos mange patienter livsforkortende kræftsygdom. Overordnet set er risikoen for at dø af myelomatose højere i placebogruppen end i lenalidomidgruppen. Ifølge EPAR'en [13] var dødsårsagen myelomatose eller myelomatoserelateret for 48 (21,5 %) patienter i lenalidomidgruppen og 79 (35,7 %) patienter i placebogruppen i CALGB-studiet. Denne dødsårsag blev registreret hos 82 (28,0 %) og 95 (33,9 %) i IFM-

studiet. Derimod blev SPM eller SPM-relateret registreret som dødsårsag hos 8 (3,6 %) og 2 (0,9 %) patienter i CALBG og 14 (4,8 %) og 11 (3,9 %) patienter i IFM.

Fagudvalget vurderer, at patientens mulighed for at leve længere med lenalidomid vedligeholdelsesbehandling har større betydning end risikoen for at udvikle SPM.

Fra patientens perspektiv fylder risikoen for SPM ikke ret meget set i forhold til den mulige gevinst og den risiko for SPM, der allerede er ved højdosis kemoterapi med melphalan. Fagudvalget lægger vægt på, at risikoen for udvikling af SPM skal indgå som en del af dialogen med patienten om forventet effekt og risici ved behandlingen.

5.2.3 Øvrige overvejelser

Risiko for udvikling af refraktæritet

Der er i studierne ikke belæg for at vurdere risikoen for refraktæritet for lenalidomid direkte, idet der ikke findes fyldestgørende information om, hvilke behandlinger de patienter, der er nået til senere behandlingslinjer, modtager, og hvorvidt behandlingsmulighederne er begrænsede i forhold til refraktæritet for lenalidomid.

Fagudvalget vurderer, at risikoen for refraktæritet er til stede, også selvom lenalidomid anvendes i en lavere dosis ved vedligeholdelsesbehandling. Samtidig fremhæver fagudvalget, at udvikling af refraktæritet er et vilkår for alle behandlinger af myelomatose, idet alle lægemidler til behandling af myelomatose uundgåeligt vil medføre refraktæritet med tiden. Fagudvalget lægger vægt på, at der ikke er noget, der tyder på en negativ effekt på overlevelse for de patienter, som har været i vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid, hvilket indikerer, at resultatet af senere behandlingslinjer ikke er påvirket af en eventuel refraktæritet overfor lenalidomid. Fagudvalget pointerer, at der i Danmark findes behandlingsregimer uden lenalidomid, som kan anvendes i tilfælde af refraktæritet. Fagudvalget vurderer derfor, at risikoen for refraktæritet er af mindre betydning i Danmark.

Begrundelse for valg af doseringsregime

Lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling er godkendt til 28 dage uden pause, baseret på CALGB- og IFM-studierne. Datagrundlaget for 21 dages behandling med 7 dages pause (21/28) er ét mindre studie (GIMEMA). Ansøger angiver, at et igangværende studie (MYELOMA XI) ligeledes anvender 21/28, men data fra dette studie er endnu ikke publiceret, hvorfor fagudvalget kan ikke medtage dem i vurderingen.

Ansøgers data baseret på de tre studier giver ikke et grundlag for at vurdere, om effekten af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling er påvirket af, om der behandles i 21/28 dage, eller i 28 dage uden pause. Behandlingsophør pga. toksicitet er større, når der behandles i 28 dage uden pause.

Fagudvalget fremhæver, at det ud fra patientperspektivet er bedre for livskvaliteten at have en behandlingsfri uge fremfor behandling uden pause. Dette selvfølgelig under forudsætning af at effekten ikke forringes. Fagudvalget bemærker desuden muligheden for, at en uge uden behandling måske kan betyde, at patienten kan fortsætte behandlingen i længere tid med mulighed for at optimere effekten.

Fagudvalgets kliniske erfaring i en dansk kontekst er at behandle 21/28 dage hos nydiagnosticerede patienter og patienter med relaps. Denne erfaring er primært baseret på behandling med højere doser end de, der anvendes ved vedligeholdelsesbehandling. Samtidig har fagudvalget fra et klinisk studie med lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling efter HDT/STS (HOVON95) erfaring med at behandle 21/28 dage.

Fagudvalget foreslår en revurdering i forbindelse med terapigennemgangen, når der kommer nye data fra MYELOMA XI (forventet præsenteret ved en konference afholdt af The American Society of Hematology, december 2017).

5.2.4 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling til patienter med myelomatose er samlet set vurderet som værende **meget lav**.

Evidensens kvalitet er nedgraderet på grund af inkonsistens mellem resultaterne i studierne, indirekthed fordi kun ét ud af de tre inkluderede studier vurderes at være sammenligneligt med danske forhold, og unøjagtighed fordi konfidensintervallerne på effektestimaterne er så brede, så de dækker over forskellige kliniske konsekvenser. Oversigt over evidensens kvalitet per effektmål kan ses i bilag 5.

6 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling til patienter med myelomatose giver en **vigtig klinisk merværdi** for patienter, der har gennemgået HDT/STS. Evidensens kvalitet er **meget lav**.

På det ene kritiske effektmål overlevelse er der med udgangspunkt i CALGB-studiet, hvor populationen og interventionen har bedst overensstemmelse med danske forhold, basis for kategorisering som stor merværdi. De øvrige 2 studier viser imidlertid, at der ikke er nogen klinisk merværdi af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling på effektmålet overlevelse. Der lægges mindre vægt på disse studier, da de adskiller sig væsentligt fra danske forhold, idet patienterne ophørte med lenalidomid før progression (IFM) og der var svaghed i studiedesign (GIMEMA). Denne vægtning stemmer overens med vurderingen fra EMA, hvor udgangspunktet er data fra CALGB-studiet. Med denne usikkerhed taget i betragtning vurderes det, at lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling på dette effektmål har en vigtig klinisk merværdi.

På det andet kritiske effektmål ophør på grund af bivirkninger vurderer fagudvalget, at lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling har en negativ klinisk merværdi. Imidlertid vurderer fagudvalget, at en risk ratio på 5,73 (95 % CI 1,74-18,92) for ophør på grund af bivirkninger (TEAE'er) er af mindre betydning set i lyset af en gennemsnitlig overlevelsesgevinst på cirka 2 år for de patienter, som fortsætter med behandlingen, og som udgør mere end 70 % af patienterne. Specielt fordi der ikke er tale om alvorlige livstruende bivirkninger, og at bivirkningerne er håndterbare. Samtidig vurderer fagudvalget, at risikoen for udvikling af SPM ikke overstiger den eksisterende risiko i bekymrende grad og ligeledes skal ses i lyset af den forlængede overlevelse.

Fagudvalget finder derfor ikke anledning til at nedjustere kategorien på baggrund af dette effektmål.

Der var ikke datagrundlag for at vurdere det vigtige effektmål livskvalitet. Fagudvalget pointerer værdien af at få belyst dette effektmål for bedre at kvalificere balanceringen mellem gevinsten på overlevelse og tyngden af bivirkninger.

Fagudvalget har samlet set vurderet, at lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling har en **vigtig klinisk merværdi**. Fagudvalget lægger på trods af den statistiske usikkerhed vægt på den absolutte forskel på gennemsnitligt ca. 2 års længere overlevelse med lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling. Denne effekt er endog meget god i forhold til øvrige behandlinger og set i forhold til den forventede levetid på 7 år for patientgruppen generelt.

Samlet er evidensens kvalitet for lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling til patienter med myelomatose vurderet som værende **meget lav**.

7 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Rådet tilslutter sig fagudvalgets vurdering og kategorien **vigtig klinisk merværdi**, baseret på evidens af **meget lav kvalitet**. Rådet lægger vægt på den væsentlige forbedring i overlevelse, men fremhæver vigtigheden af at patienten bliver informeret om bivirkninger og øvrige risici ved behandlingen, herunder udvikling af SPM og evt. konsekvenser for efterfølgende behandlingsmuligheder. Rådet udtrykker bekymring for udvikling af refraktæritet og evt. akkumulering af bivirkninger.

Rådet beder fagudvalget udvikle et beslutningsstøtteværktøj til at sikre ensartet dialog og rådgivning af patienterne. Et sådant værktøj kan udvikles i regi af Dansk Myelomatose Studiegruppe. Rådet beder fagudvalget sikre sig, at man kan følge effekten af vedligeholdelsesbehandling ved indsamling af data til den kliniske kvalitetsdatabase for myelomatose.

8 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger en behandlingsvejledning fra Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin udarbejdet i fagudvalget for medicinsk behandling af myelomatose fra februar 2016, men denne beskæftiger sig ikke med vedligeholdelsesbehandling efter HDT/STS. I regi af Medicinrådet er der igangsat et arbejde med at udarbejde en ny behandlingsvejledning (indstilling godkendt august 2017, protokol godkendt oktober 2017), hvor vedligeholdelsesbehandling indgår som et klinisk spørgsmål.

9 Referencer

1. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2016. 2016;
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538–48.
3. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Dansk Myelomatose Database [internet]. [citeret 10. oktober 2017]. Tilgængelig fra: <http://www.myeloma.dk>
4. 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. European Medicines Agency. Produktresumé - Revlimid. London: European Medicines Agency; 2017. s. 1–57.
8. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366(19):1770–81.
9. Holstein SA, Jung S, Richardson PG, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2017;4(9):e431–42.
10. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366(19):1782–91.
11. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2014;371(10):895–905.
12. Mccarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma : A Meta-Analysis. 2017;
13. European Medicines Agency. Assessment report Revlimid. London: European Medicines Agency; 2017.

Bilag 1 - Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Fagudvalget vedrørende knoglemarvskræft (myelomatose)

Udpeget af

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

Medicinrådets sekretariat

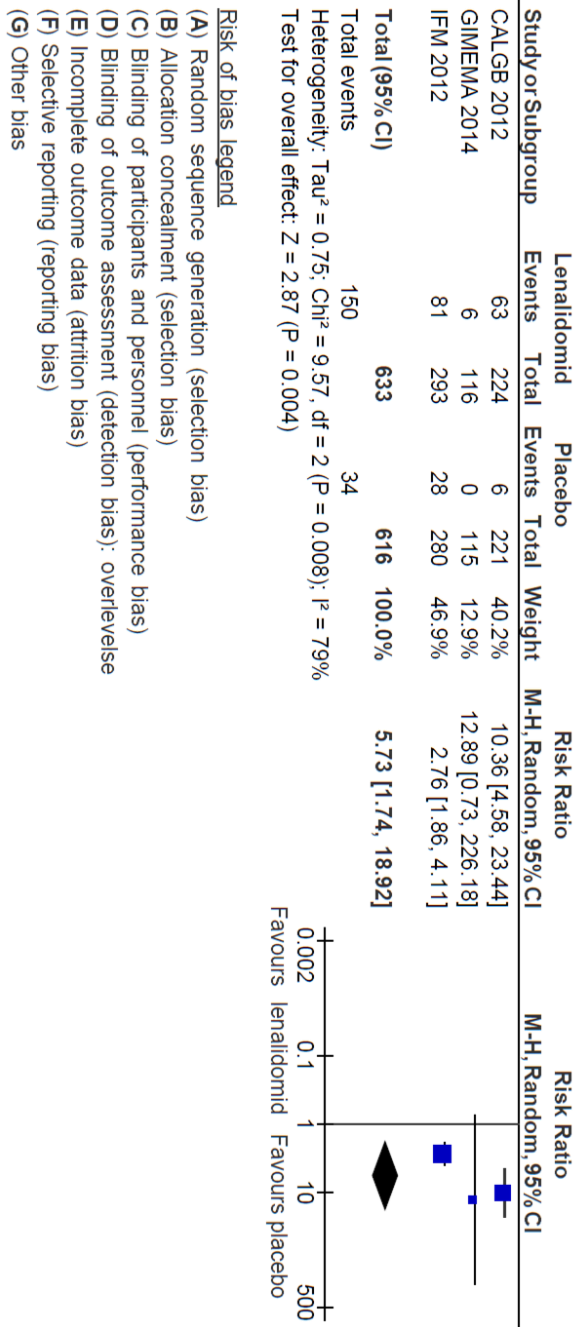
<p>Projekt- og metodeansvarlig Karen Kleberg Hansen</p> <p>Projektgruppe Heidi Møller Johnsen Ehm Andersson Galijatovic Gedske Thomsen Louise Klokke Madsen</p> <p>Fagudvalgskordinator Anette Pultera Nielsen</p>	<p>Informationsspecialist Ole Nørgaard</p> <p>Biostatistisk chefkonsulent Jan Odgaard-Jensen</p> <p>Teamleder Annemette Anker Nielsen</p>	<p>Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø</p> <p>medicinraadet@medicinraadet.dk</p>
---	--	---

Bilag 2 – Forskelle mellem de tre primærstudier

	CALGB Lenalidomid vs. placebo	IFM Lenalidomid vs. placebo	GIMEMA Lenalidomid vs. observation
Design	Randomiseret, dobbelt-blindet, placebokontrolleret, multicenter, fase 3	Randomiseret, dobbelt-blindet, placebokontrolleret, multicenter, fase 3	Randomiseret, multicenter, fase 3
Lande	USA	Frankrig, Belgien, Schweiz	Italien, Israel
Inklusionsperiode	April 2005-juli 2009	Juli 2006-august 2008	November 2007-juli 2009
Antal patienter	460 (321 Len, 229 placebo)	614 (307 Len, 307 placebo)	135 (67 Len, 68 ingen)
Alder	< 71 år (median 59 år)	< 65 år (mean 55 år)	< 65 år (mean 57 år)
Performance (protokol)	ECOG < = 1	?	Karnofsky > = 60 %
Inklusion	2-12 måneder induktionsbehandling (maks. 2 regimer)	< 6 mdr. efter 1 eller 2 HDT	Nydiagnosticerede patienter
Baselinekarakteristika med signifikant forskel i fordeling mellem de to grupper	Ingen rapporteret NB! <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cytogenetik ikke med ▪ LDH ikke med ▪ Overvejende ISS I (kategoriseret ved inklusion) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ t(4;14) ▪ t(4;14) eller del(17p) Flere i lenalidomidgrp.	Ingen rapporteret
Stratificering ved randomisering (før konsolidering)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Beta-2-mikroglobulin (2,5 mg/L) ▪ Induktion med thalidomid +/- ▪ Induktion med lenalidomid +/- 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Beta-2-mikroglobulin (3 mg/L) ▪ Del 13q (FISH) ▪ Respons efter tx (CR/VGPR vs. PR/SD) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ISS I/II vs. ISS III ▪ Alder (60 år)
Respons ved randomisering	<ul style="list-style-type: none"> ▪ >=CR (29 % vs. 34 %) ▪ >=PR (79 % vs. 82 %) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ > = VGPR (61 % vs. 59 %) ▪ > = PR (99 % vs. 98 %) 	> = VGPR (36 % vs. 31 %)
Response - bedst under vedligehold	-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ > = VGPR (84 % vs. 76 %) 	?
Induktion	Hvilken som helst induktionsbehandling af maks. 12 måneders varighed og maks. 2 forskellige <ul style="list-style-type: none"> ▪ Velcade+ (41 %) ▪ Lenalidomid+ (35 %) ▪ Thalidomid+ (45 %) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ VAD (46 % vs. 51 %) ▪ VelDex (46 % vs. 44 %) ▪ Andre (8 % vs. 5 %) Induktion "reinforced" med Cyclofosamid, Etoposid, Cisplatin, og Dexa (26 % vs. 24 %)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 4 serier LenDex
HDT antal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 (79 %) ▪ 2 (21 %) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 (35 %) ▪ 2 (65 %)
Tid HDT - Randomisering	100-110 dage (median 3,3 måneder)	Maks. 6 måneder (median 3 måneder med range 1-8)	Indenfor 3 måneder efter 2. HDT
Konsolidering	Ingen	2 serier af 28 dage hver med lenalidomid 25 mg dag 1-21 (16 vs. 21 patienter fik ikke konsolidering)	Ingen

	CALGB Lenalidomid vs. placebo	IFM Lenalidomid vs. placebo	GIMEMA Lenalidomid vs. observation
Vedligehold - dosis	Startdosis lenalidomid 10 mg dagligt, øget til 15 mg efter 3 måneder	Lenalidomid 10 mg dagligt øget til 15 mg efter 3 måneder	Serier af 28 dage hver med lenalidomid 10 mg dag 1-21. Ingen dosisøgning.
Vedligehold - varighed	Til progression eller intolerable bivirkninger	Til progression, intolerable bivirkninger, eller tilbagetrækning af samtykke, <u>men</u> stoppet før tid pga. SPM (21/3 2011) På det tidspunkt 119 patienter i lenalidomidgruppen.	Til progression eller intolerable bivirkninger
Cross-over	December 2009	Nej	Nej
Tromboseprofylakse	Ja	Nej	?
Unblinded	December 2009, placebogruppen (86) opstartet lenalidomid	Juli 2010, placebogruppen (83) stoppet med placebo	-
Behandling ved progression	Lengruppe Len 29/106 (27 %) Bor 38/106 (36 %) Other 35/106 (33 %) HDT 4/106 (4 %) Placebogruppe Len 61/144 (42 %) Bor 29/144 (20 %) Other 49/144 (34 %) HDT 5/144 (3 %)	Lengruppe Len 34/184 (18 %) Bor 71/184 (38 %) Other 38/184 (21 %) HDT 41/184 (22 %) Placebogruppe Len 103/235 (44 %) Bor 35/235 (15 %) Other 43/235 (18 %) HDT 54/235 (23 %)	Lengruppe Len 2/67 (3 %) Bor 9/67 (13 %) Other 12/67 (18 %) HDT 5/67 (7 %) Placebogruppe Len 4/67 (6 %) Bor 13/67 (19 %) Other 26/67 (39 %) HDT 5/67 (7 %)
PFS (1/2-2016) måneder	Len: 56,9 (41,9;71,7) Place: 29,4 (20,7;35,5) HR 0,61 (0,48;0,76) p < 0,001	Len: 44,4 (39,6;52,0) Place: 23,8 (21,2;27,3) HR 0,57 (0,47;0,68) p < 0,001	
OS (1/2-2016) måneder	Len: 111,0 (101,8;NE) Place: 84,2 (71,0;102,7) HR 0,61 (0,46;0,81) p < 0,001	Len: 105,9 (88,8;NE) Place: 88,1 (80,7;108,4) HR 0,90 (0,72;1,13) p = 0,355	

Bilag 3 – Forrest plot for metaanalyse på effektmålet behandlingsophør



Bilag 4 – Oversigt over TEAE'er i de tre studier

Tabel 1. Treatment - emergent adverse events (TEAE) i CALGB- og IFM-studiet [13]*

	CALGB		IFM ¹	
	Lenalidomid	Placebo	Lenalidomid	Placebo
Antal (%) af patienter med ≥ 1:	(N=224) n (%)	(N=221) n (%)	(N=293) n (%)	(N=280) n (%)
TEAE	215 (96,0)	188 (85,1)	291 (99,3)	272 (97,1)
Grad 3 eller 4 TEAE	178 (79,5)	122 (55,2)	220 (75,1)	90 (32,1)
Grad 5 TEAE	3 (1,3)	4 (1,8)	7 (2,4)	2 (0,7)
TEAE-medførende ophør med behandling	63 (28,1)	6 (2,7)	81 (27,6)	28 (10,0)

* Data cut-off 1. marts 2015

¹ Inkluderer ikke data under de 2 konsoliderende behandlinger med lenalidomid

Tabel 2. Patienter ophørt med behandling på grund af adverse events (AE) i CALGB, IFM og GIMEMA [8,10,11]

	CALGB ¹		IFM ²		GIMEMA ³	
	Lenalidomid	Placebo	Lenalidomid	Placebo	Lenalidomid	Observation
Antal patienter i studiet	(N=231) n (%)	(N=143)* n (%)	(N=307) n (%)	(N=307) n (%)	(N=116) n (%)	(N=115) n (%)
Ophørt med behandling pga. AE	23 (10,0)	2 (1,4%)	83 (27%)	44 (15%)	6 (5,2)	0

¹ Data cut-off 1. februar 2012

² Data cut-off 1. juli 2010. Inkluderer data under de 2 konsoliderende behandlinger med lenalidomid

³ Uoplyst

*Kun inkluderet patienter der ikke krydsede over til behandling med lenalidomid

Tabel 3. Treatment - emergent adverse events (TEAE'er) efter randomisering i CALGB og IFM [13]*

	CALGB		IFM ¹	
	Lenalidomid (N=224) n (%)	Placebo (N=221) n (%)	Lenalidomid (N=293) n (%)	Placebo (N=280) n (%)
Antal (%) af patienter med ≥ 1 TEAE	215 (96,0)	188 (85,1)	291 (99,3)	272 (97,1)
Blod og lymfatisk	189 (84,4)	118 (53,4)	206 (70,3)	68 (24,3)
Neutropeni	177 (79,0)	94 (42,5)	178 (60,8)	33 (11,8)
Trombocytopeni	162 (72,3)	101 (45,7)	69 (23,5)	29 (10,4)
Gastrointestinale	130 (58,0)	94 (42,5)	198 (67,6)	120 (42,9)
Diarré	122 (54,5)	83 (37,6)	114 (38,9)	34 (12,1)
Generelt	75 (33,5)	42 (19,0)	185 (63,1)	139 (49,6)
Infektion	122 (54,5)	84 (38,0)	235 (80,2)	218 (77,9)
Hud	79 (35,3)	63 (28,5)	116 (39,6)	87 (31,1)
Antal (%) af patienter med ≥ 1 grad 3 eller 4 TEAE	178 (79,5)	122 (55,2)	220 (75,1)	90 (32,1)
Blod og lymfatisk	145 (64,7)	80 (36,2)	178 (60,8)	32 (11,4)
Neutropeni	133 (59,4)	73 (33,0)	158 (53,9)	21 (7,5)
Trombocytopeni	84 (37,5)	67 (30,3)	38 (13,0)	8 (2,9)
Gastrointestinale	44 (19,6)	32 (14,5)	14 (4,8)	4 (1,4)
Diarré	22 (9,8)	17 (7,7)	7 (2,4)	0
Generelt	24 (10,7)	14 (6,3)	16 (5,5)	4 (1,4)
Infektion	66 (29,5)	34 (15,4)	40 (13,7)	13 (4,6)
Hud	15 (6,7)	7 (3,2)	16 (5,5)	3 (1,1)

* Data cut-off 1. marts 2015

¹ Inkluderer ikke data under de 2 konsoliderende behandlinger med lenalidomid

Tabel 4. Patienter med grad 3 eller 4 adverse event (AE) efter randomisering i CALGB, IFM og GIMEMA [8,10,11]

	CALGB ¹		IFM ²		GIMEMA ³	
	Lenalidomid (N=231) n (%)	Placebo (N=229) n (%)	Lenalidomid (N=306) n (%)	Placebo (N=302) n (%)	Lenalidomid (N=116) n (%)	Observation (N=115) n (%)
Antal patienter i studiet						
Hæmatologisk	192 (83,1)	58 (25,3)	179 (59,0)	68 (22,0)	-	-
Neutropeni	104 (45,0)	34 (14,8)	157 (51,0)	53 (18,0)	27 (23,3)	0
Trombocytopeni	32 (13,9)	11 (4,8)	44 (14,0)	20 (7,0)	5 (4,3)	0
Gastrointestinalt	20 (8,7)	10 (4,4)	12 (4,0)	4 (1,0)	-	-
Diarré	11 (4,8)	4 (1,7)	5 (2,0)	8 (<1,0)	-	-
Generelt	14 (6,0)	8 (3,5)	18 (6,0)	8 (3,0)	-	-
Infektion	40 (17,3)	14 (6,1)	41 (13,0)	15 (5,0)	7 (6,0)	2 (1,7)
Hud	10 (4,3)	2 (< 1,0)	21 (7,0)	11 (4,0)	5 (4,3)	0

¹ Data cut-off 1. februar 2012

² Data cut-off 1. juli 2010. Inkluderer data under de 2 konsoliderende behandlinger med lenalidomid

³ Uoplyst

Tabel 5. Sekundær primær malignitet (SPM) fra EPAR og GIMEMA [11,13]

	CALGB ¹		IFM ²		GIMEMA ³	
	Lenalidomid	Placebo	Lenalidomid	Placebo	Lenalidomid	Observation
Antal patienter i studiet	(N=224) n (%)	(N=221) n (%)	(N=306) n (%)	(N=302) n (%)	(N=116) n (%)	(N=115) n (%)
Invasiv SPM	36 (16,1)	18 (8,1)	43 (14,1)	28 (9,3)	5 (4,3)	5 (4,3)
Hæmatologiske	19 (8,5)	8 (3,6)	21 (6,9)	9 (3,0)	0	1 (< 1,0)
Solide	18 (8,0)	11 (5,0)	23 (14,1)	19 (6,3)	5 (4,3)	4 (3,5)
Noninvasiv SPM	12 (5,4)	10 (4,5)	10 (3,3)	7 (2,3)	0	0

¹ Data cut-off 1. februar 2016² Data cut-off 1. februar 2016³ Data cut-off uoplyst**Tabel 6. Incidens rate af sekundær primær malignitet (SPM) i CALGB og IFM [13]¹**

	Incidensrate per 100 personår (95 % konfidensinterval)	
	Lenalidomid	Placebo
Antal patienter i studiet	N=530	N=523
Invasiv SPM	2,69 (2,16-3,35)	1,61 (1,21-2,15)
Hæmatologiske	1,31 (0,96-1,79)	0,58 (0,36-0,94)
Solide	1,36 (1,00-1,85)	1,05 (0,73-1,50)
Noninvasiv SPM	0,72 (0,48-1,10)	0,59 (0,37-0,95)

¹ Data cut-off 1. februar 2016**Tabel 7. Hæmatologiske sekundær primær maligniteter (SPM) i CALGB og IFM [13]¹**

	CALGB		IFM	
	Lenalidomid	Placebo	Lenalidomid	Placebo
Antal patienter i studiet	(N=224) n (%)	(N=221) n (%)	(N=306) n (%)	(N=302) n (%)
Hæmatologiske	19 (8,5)	8 (3,6)	21 (6,9)	9 (3,0)
AML og MDS	11 (4,9)	4 (1,8)	10 (3,3)	6 (2,0)
Lymfoproliferative sygdomme	8 (3,6)	3 (1,4)	11 (3,6)	2 (0,7)
Andre	0	1 (0,5)	1 (0,3)	1 (0,3)

¹ Data cut-off 1. februar 2016

Bilag 5 - GRADE evidensprofiler

Cochrane Risk of Bias

	IFM 2012	GIMEMA 2014	CALGB 2012	
	+	+	+	Random sequence generation (selection bias)
	?	+	+	Allocation concealment (selection bias)
	?	●	+	Blinding of participants and personnel (performance bias)
	+	+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias): overlevelse
	?	●	+	Blinding of outcome assessment (detection bias): bivirkninger
	?	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
	+	+	?	Selective reporting (reporting bias)
	+	●	?	Other bias

Characteristics of studies

Characteristics of included studies

CALGB 2012

Methods	
Participants	18-70 år, ECOG performance status 0-1 (skala fra 0-5, 0 er bedst), symptomer (Durie-Salmon stage \geq 1), induction regime å 2-12 mdr. varighed. max 2 induktionsregimer. Stabil sygdom eller marginal, partiel eller komplet respons indenfor 100 dage efter HDT med stamcellestøtte.
Interventions	
Outcomes	I studiet: time to progression, defined as time to progression or death (median follow-up 18 mdr.) Protokol defineret: time to progression, CR rate, PFS & OS, feasibility
Notes	Sponsored by the national cancer institute (NCI), lenalidomid and placebo delivered by Celgene.

Risk of bias table

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	on-line Patient Registration system (fra protokollen, suppl. material)
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Blinded, patient specific clinical supplies of CC-5013/Placebo will be requested from the Pharmaceutical Management Branch, CTEP, NCI by the CALGB at the time of randomization (fra protokollen, suppl. material)
Blinding of outcome assessment (detection bias) overlevelse	Low risk	
Blinding of outcome assessment (detection bias) bivirkninger	Low risk	
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	analyser baseret på ITT populationen; lenalidomid n=231, placebo n=229
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	uens definition af primære outcome i protokol og studie
Other bias	Unclear risk	Studiet blev stoppet ved interrim analyser (median opfølgningstid 18 mdr.), hvorefter en del af placebogruppen skiftede til lenalidomid (86 ud af 128 uden progression).

GIMEMA 2014

Methods	
Participants	≤65 år, symptomatisk nydiagnosticeret myelomatose, Karnofsky performance score på mindst 60% (0-100, høj score er bedst)
Interventions	randomisering til 4 grupper
Outcomes	<p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression free survival (PFS) <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall survival (OS) • Time to progression (TTP) • Objective overall response rate • Time to response • Duration of response • Number of PBSC collected. • Time to the next anti-myeloma therapy • Incidence of Grade 3 and 4 hematological and non-hematologic adverse events (AEs) <ul style="list-style-type: none"> • Quality of Life assessment (QoL) (European Organization for Research and Treatment of Cancer QoL Questionnaire for Patients with Cancer [EORTC QLQ-C30] and QoL Questionnaire for Patients with Multiple Myeloma [QLQ-MY24]) • Exploratory assessment on prognosis and cytogenetic abnormalities
Notes	

Risk of bias table

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	simpel randomiseringssekvens, computergenereret, stratificeret på sygdomsstadie (International Staging System disease stage I-III) og alder (≤60 eller 61-65). OBS: deltagere randomiseres igen før vedligeholdelsesfasen (n=251)
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Studie: "results of randomisation were concealed until patients reached the end of the induction period and their eligibility for the consolidation and maintenance regimens was confirmed" Protokol: Randomization will be concealed until the end of the induction period for the consolidation treatment and until the end of the consolidation treatment for the maintenance treatment.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	open label study
Blinding of outcome assessment (detection bias) overlevelse	Low risk	
Blinding of outcome assessment (detection bias) bivirkninger	High risk	
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	vedligeholdelsesfasen: lenalidomid: 71 af 116 stoppede (61%), ingen lenalidomid: 91 af 115 (79%) stoppede. ITT analyse

Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Primære outcome + nogle sekundære, som defineret i protokollen
Other bias	High risk	Unrestricted grant + medical writer from Celgene. Forfatterne støttet af firmaer.

IFM 2012

Methods	
Participants	<65 år, myelomatose uden progression fra HDT med stamcellestøtte (1 eller 2) indenfor de sidste 6 mdr.
Interventions	
Outcomes	primære outcome: PFS. sekundære outcomes: respons rate, event-free survival, OS
Notes	sponsoreret af Toulouse Hospital, Celgene donerede lenalidomid og placebo

Risk of bias table

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	'randomly assigned in a 1:1 ratio' (protokol på fransk, prodeduren ser ud til at ok: "le randomisation sera effectuée au secrétariat d'hématologie, hôpital Purpan, Toulouse à l'aide des tables de randomisation pré-établies par l'unité de biostatistique"). Stratificeret på serumglobulin, 13q deletion, og respons)
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	fremgår ikke
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	Fremgår ikke klart. Protokol: Compte tenu de la procédure en double aveugle, les adaptations de doses seront celles prévues dans le bras B.
Blinding of outcome assessment (detection bias) overlevelse	Low risk	
Blinding of outcome assessment (detection bias) bivirkninger	Unclear risk	uklart hvem der er blindede
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	ingen flowdiagram eller fyldestgørende beskrivelse af frafald og årsager. ITT analyser.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	
Other bias	Low risk	Støttet bl.a. af Celgene, som også donerede lenalidomid og placebo

GRADE-evidensprofil

GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af lenalidomid

Kvalitetsvurdering							Resumé af resultater				Kritisk / vigtigt	
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Betydning		Kvalitet (GRADE)			
Overlevelse (medianopfølgningstid 51,2-96,7 måneder)												
3	Randomiserede forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^c	Alvorlig ^d	Ingen	CALGB-studiet finder en statistisk signifikant forøgelse af den mediane overlevelse. I de andre to studier findes ingen signifikant forøgelse i overlevelsen, men effektstørrelsen opfylder den mindste klinisk relevante forskel og understøtter resultatet af CALGB, som er det studie, der minder mest om danske forhold, og som derfor vægtes højest.		⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK		
Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	lenalidomid	placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (medianopfølgningstid 51,2-85,7 måneder)												
3	Randomiserede forsøg	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^e	Ingen	150/633 (24 %)	34/616 (5,5 %)	RR 5,73 [1,74, 18,92]	12 flere per 100 patienter [2 til 48]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Livskvalitet												
0												VIGTIGT
Bivirkninger, kvalitativ gennemgang												
3	Randomiserede forsøg											VIGTIGT
CI: Confidence interval; HR: Hazard ration; RR: Risk ratio a. Effekten varierer på tværs af studier (fra HR 0,61 til HR 0,90). Derfor nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau pga. inkonsistens. b. Effekten varierer meget på tværs af studier (fra RR 2,76 til RR 10,36). Derfor nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer pga. inkonsistens. c. To af de tre inkluderede studier er gennemført under forhold, der ikke er direkte sammenlignelige med danske forhold. Et af studierne er sammenlignelige med danske forhold. d. Konfidensintervallet for sammenligningen på dette effektmål er så bredt, så det dækker over forskellige kliniske konsekvenser. Evidensens kvalitet nedgraderes derfor ét niveau pga. unøjagtighed. e. Konfidensintervallet for sammenligningen på dette effektmål er så bredt, så det dækker over meget forskellige kliniske konsekvenser. Evidensens kvalitet nedgraderes derfor to niveauer pga. unøjagtighed.												

Application to the Medicines Council
for commissioning of
**lenalidomide as maintenance treatment in
patients with bone marrow cancer (myeloma)**

Contact person:

Nicolai Fik
Senior Market Access Manager
Celgene ApS
+45 51 70 08 76
nfik@celgene.com

Contents

1. Executive summary	3
2. Medicines Council questions	4
3. Structure of the application	6
4. Overall survival	7
5. Discontinuations due to TEAEs (critical outcome)	9
6. Quality of Life	13
7. Safety profile for lenalidomide	18
8. Secondary Primary Malignancies	26
9. Risk of refractoriness	35
10. Selection of dose and dosing schedule	38
11. Literature search.....	41
12. Appendix A – Study descriptions	46

1. EXECUTIVE SUMMARY

The highly beneficial effect of lenalidomide on overall survival in patients receiving post-ASCT maintenance monotherapy is well-documented.

Three independently conducted randomized clinical trials with up to 10 years of follow-up including more than 1200 patients have consistently demonstrated that lenalidomide maintenance monotherapy clinically and statistically significantly improves overall survival with a median of 26.8 months.

The effect is documented across other important clinical parameters e.g. progression-free survival, PFS2 and others.

Lenalidomide is the first and so far, the only medicine approved for maintenance monotherapy in this patient population.

The safety and toxicity profile of lenalidomide has been established across indications and from real-world use by more than 250,000 patients in 70 countries since first approval in 2005. In the post-ASCT maintenance until progression setting in myeloma, the safety and toxicity profile of lenalidomide has been characterised in the CALGB, IFM and GIMEMA studies.

The safety findings across the studies in lenalidomide maintenance treatment until progression are consistent with the well-known and manageable safety profile of lenalidomide.

The long-term safety profile of lenalidomide maintenance therapy showed no increase of AEs over time; the AE profile was consistent with that observed with approved indications in transplant ineligible newly diagnosed patients, as well as in relapsed-refractory MM.

In general, it should be expected that patients receiving an active anti-cancer therapy has a higher incidence of side effects than patients receiving placebo or no treatment and that some of these side effects may have a character that is not tolerable for the patient. It is therefore not unexpected that patients receiving lenalidomide maintenance have a somewhat higher rate of discontinuation than patients receiving no treatment.

Concern has been raised with regard to the observation of a greater frequency of secondary primary malignancies (SPMs) in patients treated with lenalidomide maintenance vs no maintenance; however, SPMs consistently occur at low rates in both arms across key studies.

The overall risk of developing SPMs remains low compared to the greater risk associated with MM disease progression and death, if left untreated; the rate of occurrence does not increase with continued/prolonged maintenance treatment.

Quality of life of patients with myeloma is impacted by the disease regardless whether receiving active treatment or no treatment. In

general, clinicians would expect any anti-cancer therapy given to have some level of impact on QoL especially when compared to no active treatment.

However, data are now available demonstrating that QoL outcomes for maintenance vs. no maintenance therapy were largely similar, so patient get the benefit of extended progression-free survival and overall survival without jeopardizing quality of life. When seen in that context, the results from the QoL studies for lenalidomide are very encouraging.

In conclusion lenalidomide maintenance treatment until progression significantly reduced the risk of death or disease progression compared to no maintenance with a manageable safety profile, while real-world evidence indicates that this treatment does not adversely impact patient's quality of life over those not receiving maintenance treatment.

2. MEDICINES COUNCIL QUESTIONS

The present document is addressing the questions defined by the Medicines Council in the Protocol for the assessment of the clinical added value of lenalidomide as maintenance treatment in patients with bone marrow cancer (myeloma) (version 1.0, dated 19. October 2017).

2.1. Clinical outcomes to be addressed

The clinical outcomes to be addressed are listed in the table below.

Outcomes	Importance	Measuring unit	Smallest clinically relevant differences (absolute values)	Category
Survival (OS)	Critical	Median OS in number of months	Difference of 6 months between the groups	Survival
Treatment discontinuation due to adverse events	Critical	Number of patients discontinuing treatment in the studies due to adverse events	Difference of 10 percentage points between the groups	Serious symptoms and adverse events
Quality of life	Important	Change in number of points over time measured with EORTC QLQ-C30	Difference of 10 points between the groups	Quality of life
Adverse events	Important	Qualitative review of reported adverse events	Not applicable	Non-serious symptoms and Adverse events

2.2. Other considerations

In addition to the abovementioned outcomes the Medicines Council has requested narratives addressing

- The risk of resistance
- The selection of dose and dosing schedule

3. STRUCTURE OF THE APPLICATION

The questions raised by the Medicines Council will be addressed as follows.

3.1. Overall survival (critical outcome)

Data for overall survival are presented in the application form based on information extracted from four publications based on the three phase III studies. [McCarthy 2012, Attal 2012, Palumbo 2014] A brief description of these studies is available in appendix A.

Data from the European Public Assessment Report is included for clarity.

Data for the comparative analysis is based on a meta-analysis of the three phase III studies. The meta-analysis has been performed by an independent author team with full access to data on patient level and is published in Journal of Clinical Oncology. [McCarthy 2017]

Long term follow-up data for one of the phase III studies that was published by Holstein et al in 2017 following the publication of the meta-analysis is presented as supplementary data but not included in the comparative analysis. [Holstein 2017]

3.2. Treatment discontinuation due to adverse events (critical outcome)

Data for treatment discontinuation is presented as qualitative data supported by a narrative (page 9).

3.3. Quality of life (important outcome)

The three phase III studies did not include any endpoints related to quality of life as inclusion of such endpoints were not standard practice at the time of study initiation (2005-2006).

Data for quality of life is presented as a qualitative review based on a non-interventional study performed in 2016-2017 (page 13). [Tay et al. Abstract to be presented at ASH Dec 2017]

3.4. Adverse events (important outcome)

A qualitative review of adverse events has been developed (page 18). Special attention has been given to data concerning development of secondary primary malignancies (page 26).

3.5. The risk of resistance

A qualitative description has been developed addressing the risk of refractoriness (page 35).

3.6. The selection of dose and dosing schedule

A qualitative description has been developed addressing the selection of dose and dosing schedule (page 38).

4. OVERALL SURVIVAL

The highly beneficial effect of lenalidomide on overall survival in patients receiving post-ASCT maintenance monotherapy is well-documented.

Three independently conducted randomized clinical trials with up to 10 years of follow-up including more than 1200 patients have consistently demonstrated that lenalidomide maintenance monotherapy clinically and statistically significantly improves overall survival with a median of 26.8 months.

Whilst the Medicines Council has not requested data for other clinical efficacy measures, it must be emphasized that the significant effect is seen across other important clinical parameters e.g. progression-free survival, PFS2 and others.

4.1. Data sources

Data for Overall Survival is presented in the application form.

The main source used for the combined analysis is the McCarthy meta-analysis where all three phase III studies have been analysed based on direct access to patient data. [McCarthy 2017]

Supplementary data from the EPAR (cut-off date 1st February 2016) is being presented. Pooled data from the EPAR however only includes data from CALBG and IFM studies, but not the GIMEMA study. [EPAR]

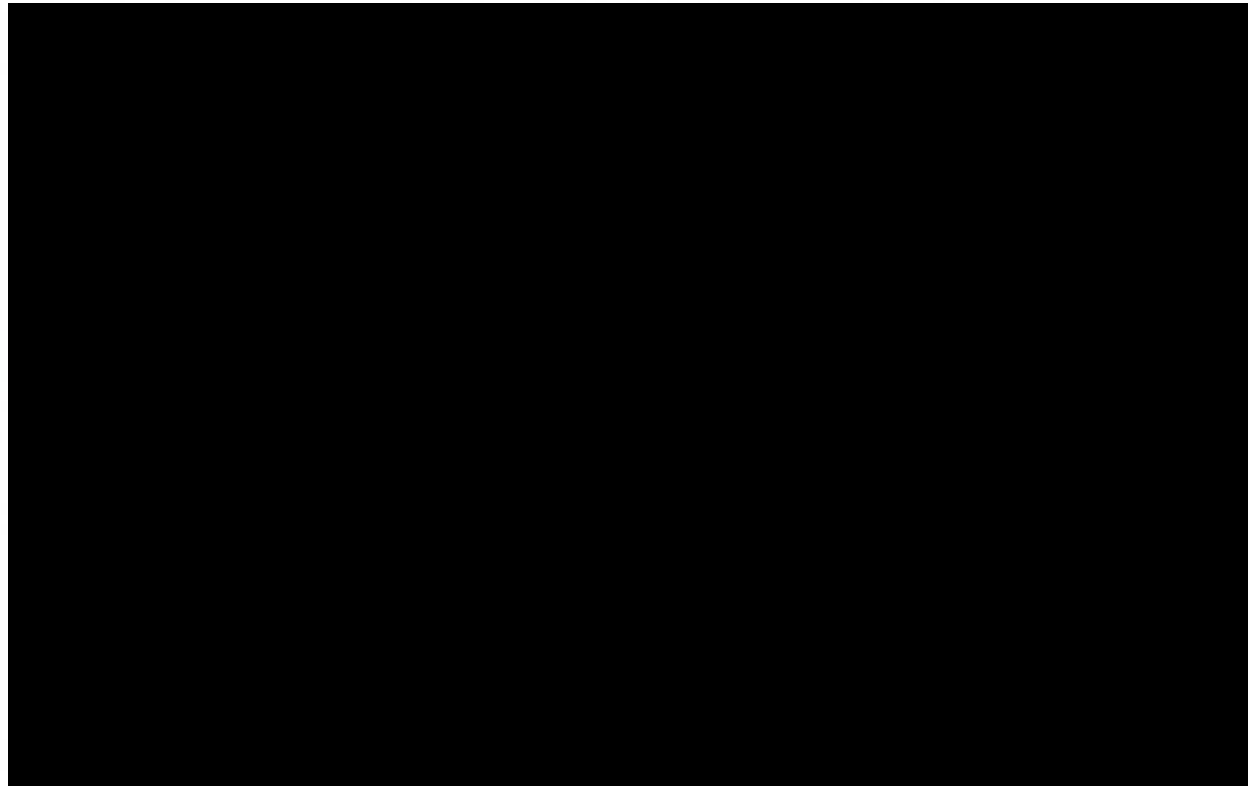
Long-term follow up from the CALBG study with a cut-off date of 19th October 2016 is presented as supportive data. [Holstein 2017]

4.2. Overall survival - main combined data [McCarthy 2017]

As of the March 1, 2015, data cut-off, 490 deaths occurred in both cohorts.

Median OS was not reached in the lenalidomide maintenance group and was 86.0 months in the placebo or observation group (**HR, 0.75; 95% CI, 0.63 to 0.90; P = .001**), representing a 25% reduction in the risk of death with lenalidomide maintenance versus placebo or observation. See figure below.

The 7-year survival rate was 62% with lenalidomide maintenance and 50% with placebo or observation. At the median follow-up time of 79.5 months, 64% and 54% of patients were alive in the lenalidomide maintenance and placebo or observation groups, respectively.



The EMA analysed data based on the pooled data from the CALBG and IFM studies with a cut-off date of 1st February 2016, showing that median OS was 111 [101.8 to NE] months in the lenalidomide maintenance group versus 84.2 months in the placebo or observation group (**HR = 0.61; 95% CI [0.46 to 0.81], < .001**). [EPAR]

b) CALBG long term follow-up

The long-term follow-up of the CALBG study (with a median follow-up of 91 months) confirmed the beneficial effect of lenalidomide maintenance treatment showing a median overall survival of 113.8 months (95% CI 100.4 to not reached) for the lenalidomide group and 84.1 months (73.8-106.0) for the placebo group (**HR= 0.61, 95% CI 0.46-0-80; p=0.00040**). [Holstein 2017]

4.3. Conclusion on overall survival

In summary, the total amount of data shows a convincing and well-documented effect on overall survival of lenalidomide as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with newly diagnosed multiple myeloma who have undergone autologous stem cell transplantation.

5. DISCONTINUATIONS DUE TO TEAEs (CRITICAL OUTCOME)

This section addresses the request from the Medicines Council with regard to the critical outcome - discontinuations due to TEAEs.

In general, it should be expected that patients receiving an active anti-cancer therapy have a higher incidence of side effects than patients receiving placebo or no treatment and that some of these side effects may have a character that is not tolerable for the patient. It is therefore not unexpected that patients receiving lenalidomide maintenance have a somewhat higher rate of discontinuation than patients receiving no treatment.

5.1. Discontinuation due to adverse events - EMA analysis

In the analysis submitted to the European Medicines Agency the following data for discontinuation due to TEAEs were included. [EPAR]

Overall, TEAEs leading to discontinuation of study drug were reported more frequently in the lenalidomide pool than the placebo pool (27.9% versus 6.8%, respectively).

With the exception of neutropenia (2.3%), the frequencies of individual TEAEs leading to discontinuation of study drug were low (< 2%) in the lenalidomide pool.

TEAEs Leading to Discontinuation of Study Drug Reported for at Least 1% of Subjects in Any Treatment Arm by Trial and Study Arm: Within Study and Interstudy Comparisons for CALGB 100104 and IFM 2005 02 Maintenance - Pooled and Non-pooled (Safety Population)						
Trial and study arm (lenalidomide starting QD dose)						
	CALGB		IFM		CALGB + IFM	
	Lenalidomide (10 mg)	Placebo	Lenalidomide (10 mg)	Placebo	Lenalidomide (10 mg) pool	Placebo pool
System Organ Class Preferred Term	(N= 224) n (%)	(N= 221) n (%)	(N= 293) n (%)	(N= 280) n (%)	(N= 517) n (%)	(N= 501) n (%)
Subjects with ≥ 1 TEAE leading to discontinuation	63 (28.1)	6 (2.7)	81 (27.6)	28 (10.0)	144 (27.9)	34 (6.8)
Blood and Lymphatic System Disorders	11 (4.9)	0	12 (4.1)	3 (1.1)	23 (4.4)	3 (0.6)
Neutropenia	5 (2.2)	0	7 (2.4)	0	12 (2.3)	0
Thrombocytopenia	6 (2.7)	0	3 (1.0)	2 (0.7)	9 (1.7)	2 (0.4)
Gastrointestinal Disorders	5 (2.2)	0	12 (4.1)	0	17 (3.3)	0
Diarrhoea	5 (2.2)	0	5 (1.7)	0	10 (1.9)	0

Gastrointestinal disorder	0	0	4 (1.4)	0	4 (0.8)	0
General Disorders and Administration Site Conditions	12 (5.4)	1 (0.5)	10 (3.4)	1 (0.4)	22 (4.3)	2 (0.4)
Adverse events	10 (4.5)	1 (0.5)	0	0	10 (1.9)	1 (0.2)
Asthenia	0	0	4 (1.4)	0	4 (0.8)	0
Pyrexia	1 (0.4)	0	3 (1.0)	0	4 (0.8)	0
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (incl. Cysts and Polyps)	16 (7.1)	1 (0.5)	7 (2.4)	2 (0.7)	23 (4.4)	3 (0.6)
Acute myeloid leukaemia	3 (1.3)	0	1 (0.3)	1 (0.4)	4 (0.8)	1 (0.2)
Breast cancer	3 (1.3)	0	0	0	3 (0.6)	0
Myelodysplastic syndrome	5 (2.2)	0	1 (0.3)	0	6 (1.2)	0
Nervous System Disorders	5 (2.2)	2 (0.9)	13 (4.4)	4 (1.4)	18 (3.5)	6 (1.2)
Neuropathy peripheral	1 (0.4)	1 (0.5)	5 (1.7)	0	6 (1.2)	1 (0.2)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	1 (0.4)	0	5 (1.7)	1 (0.4)	6 (1.2)	1 (0.2)
Lung disorder	0	0	4 (1.4)	0	4 (0.8)	0
Vascular Disorders	1 (0.4)	0	4 (1.4)	3 (1.1)	5 (1.0)	3 (0.6)
Deep vein thrombosis	0	0	3 (1.0)	0	3 (0.6)	0
Ref.: EPAR						

5.2. Discontinuation due to adverse events – McCarthy meta-analysis

Data for discontinuations is also available in the meta-analysis performed by McCarthy et al. [McCarthy 2017]

The data in the meta-analysis differ slightly from the analysis available in the EPAR as the EMA safety population did not include patients who had transferred from the placebo group into the lenalidomide group after unblinding of the CALBG study.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) were analysed for patients in the CALGB and IFM trials. Data were not available from GIMEMA.

Rates of treatment discontinuation because of TEAEs were 29.1% in the lenalidomide maintenance group and 12.2% in the placebo or observation group (see table below).

The most common TEAEs leading to treatment discontinuation in the lenalidomide maintenance and placebo or observation groups were blood and lymphatic system disorders (4.3% v 2.1%, respectively) and general

disorders and administration site conditions (4.7% vs 1.5%, respectively). [McCarthy 2017]

Discontinuations as a Result of TEAEs (safety population)						
TEAEs	No of patients (%)					
	CALBG		IFM		Pooled	
	LEN maintenance (n=224)	Placebo (n=221)	LEN maintenance (n=306)	Placebo (n=302)	LEN maintenance (n=530)	Placebo (n=523)
≥ 1 TEAE leading to discontinuation	63 (28.1)	19 (8.6)	91 (29.7)	45 (14.9)	154 (29.1)	64 (12.2)
TEAEs leading to discontinuation (\$ 1% of all patients)						
Blood and lymphatic system disorder	11 (4.9)	4 (1.8)	12 (3.9)	7 (2.3)	23 (4.3)	11 (2.1)
Neutropenia	5 (2.2)	0	7 (2.3)	1 (0.3)	12 (2.3)	1 (0.2)
Thrombocytopenia	6 (2.7)	1 (0.5)	3 (1.0)	5 (1.7)	9 (1.7)	6 (1.1)
General disorders and admin. site conditions	12 (5.4)	5 (2.3)	13 (4.2)	3 (1.0)	25 (4.7)	8 (1.5)
Adverse event not specified	10 (4.5)	4 (1.8)	0	0	10 (1.9)	4 (0.8)
Neoplasms: benign, malignant, and unspecified	16 (7.1)	3 (1.4)	7 (2.3)	2 (0.7)	23 (4.3)	5 (1.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (2.7)	1 (0.5)	12 (3.9)	9 (3.0)	18 (3.4)	10 (1.9)
Nervous system disorders	5 (2.2)	3 (1.4)	13 (4.2)	6 (2.0)	18 (3.4)	9 (1.7)
GI disorders	5 (2.2)	0	13 (4.2)	1 (0.3)	18 (3.4)	1 (0.2)
Diarrhoea	5 (2.2)	0	6 (2.0)	0	11 (2.1)	0
Infections and infestations	4 (1.8)	0	5 (1.6)	4 (1.3)	9 (1.7)	4 (0.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.4)	1 (0.5)	5 (1.6)	6 (2.0)	6 (1.1)	7 (1.3)
Ref.: McCarthy 2017						

In summary the number of discontinuations due the TEAEs is higher in the active treatment group as compared to placebo/observation. Such a difference is to be expected due to the properties of lenalidomide as a highly effective immunosuppressant.

5.3. Conclusion on discontinuations due to TEAEs

Lenalidomide has a well-known and manageable safety profile. It is not unexpected that patients receiving an active anti-cancer therapy has a higher incidence of side effects than patients receiving placebo or no treatment and that patients receiving lenalidomide maintenance have a somewhat higher rate of discontinuation than patient receiving no treatment.

5.4. References

McCarthy PL et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2017 Oct 10;35(29):3279-3289.

Public Assessment Report (EMA/CHMP/108277/2017). European Medicines Agency 2017.

6. QUALITY OF LIFE

This section addresses data for EORTC QLQ-C30 outcomes for patients in maintenance treatment with lenalidomide based on the request from the Medicines Council.

MM is not only an incurable and fatal disease, but it is also characterised by a poor quality of life. A Danish study of 732 patients with haematological cancers found that patients with MM had a higher mean number of symptoms and severe symptoms compared with patients with other haematological cancers. [Johnsen 2009]

Prolonging disease-free time is therefore critical in maximising both the length and quality of their lives. [Mols 2012]

Although there is now conclusive evidence regarding improved overall and progression free survival following maintenance with lenalidomide, there have been concerns about whether this benefit comes at a cost in terms of a negative impact on quality of life.

In general, clinicians would expect any anti-cancer therapy given to have some level of impact on QoL especially when compared to no active treatment.

However, data are now available demonstrating that QoL outcomes for maintenance vs. no maintenance were largely similar.

The Connect® MM study, a US-based prospective observational cohort study found that patients receiving lenalidomide maintenance until progression post-ASCT had comparable HRQoL to those not receiving maintenance treatment, indicating that lenalidomide does not negatively impact patients' HRQoL in the real-world. [Abanour 2016]

When the benefit of extended remission due to maintenance is considered, with no major impact on QoL as supported by the CONNECT® study and the Tay et al study discussed in this response, there are clear advantages for adopting maintenance therapy for eligible patients. [Tay 2017]

6.1. Data availability

The maintenance indication for lenalidomide was based on three clinical trials with study start in 2004 (CALBG), 2006 (IFM) and 2007 (GIMEMA). [McCarthy 2012, Attal 2012, Palumbo 2014]

All the above studies were non-Celgene, independent collaborative group studies. Therefore, Celgene had no control over the design of the trials.

In addition, at that time the inclusion of Quality of Life (QoL) measures as endpoints was not standard practice, and none of these studies included such tools. Therefore, these data are not available from the studies.

However, QoL data is available from a recent non-interventional study which indicates that there is no deterioration of QoL from lenalidomide maintenance.

6.2. Non-interventional study

In order to collect data for Quality of Life in this patient population, Celgene commissioned a non-interventional, cross-sectional study which was conducted between September 2016 and April 2017 across 13 centres in the US and Canada.

The results from this study by *Tay et al* are available on the ASH website as 3rd November 2017 and will be presented as a poster at the 59th American Society of Hematology annual meeting December 9th-12th 2017.

a) Study rationale

The introduction of novel agents and stem cell transplantations has significantly improved survival outcomes for multiple myeloma. [Kumar 2008, Kumar 2009] Approximately 19% of all MM patients and 41% of patients under 65 years old have undergone autologous stem cell transplantation in the US and Canada, of which an estimated 70% were performed within one year of diagnosis. [Costa 2013] Following stem cell transplantation novel agents may be prescribed as maintenance therapy which has demonstrated significant improvements in both progression free survival, [Mohty 2015] and time to progression when compared with placebo. [McCarthy 2010]

Although the survival data are encouraging, concerns remain regarding long term maintenance treatment, including a potential reduction in health-related quality of life (HRQoL), [Sherman 2009, Jordan 2010] which in part may be a result of the symptom burden associated with treatment.

A European study identified a 9.5-point reduction in global HRQoL scores and a subsequent reduction in physical functioning in patients receiving any kind of MM treatment compared to those receiving none [Jordan 2010] and the symptom burden associated with MM treatment has been further described. [Windebank 2008] Conversely, MM therapies have been previously shown to increase HRQoL measures significantly from baseline in newly diagnosed populations in a clinical trial. [Delforge 2015]

The Tay abstract contains the following information and data.

2150 Impact of Active Maintenance Treatment (MT) Compared to No MT on the Quality of Life (QoL) of Patients with Multiple Myeloma (MM) Following First Autologous Stem Cell Transplant (ASCT)

Background:

Evidence supports that MT after ASCT provides a progression free and overall survival advantage in MM compared to placebo in phase III trials. Lenalidomide was recently approved for this purpose by both the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency in 2017. However,

there is the potential that continual treatment will have a negative impact on patient QoL. Very few studies have assessed this; although a recent study found no significant QoL differences between patients receiving MT vs no MT post ASCT. Further data are required to confirm this.

Objective: To assess the impact of active MT vs. no MT on the QoL of patients with MM following first ASCT.

Methods: A non-interventional, cross-sectional study was conducted with patients recruited from 13 centers in the United States and Canada. All patients had received a single ASCT and three groups were identified and compared:

- Patients within 30-100 days of ASCT and had not commenced any MT (baseline patients)
- Patients at >100 days post ASCT and currently receiving any MT therapy (MT patients)
- Patients at >100 days post ASCT and currently not receiving MT (no MT patients)

Patients were excluded from this analysis if they had experienced clinical progression post ASCT.

Demographics, clinical characteristics, comorbidities, treatment and symptoms were captured via a case report form. Patients completed a questionnaire containing the EuroQoL five dimension (EQ-5D), the European Organization for Research and Treatment of Cancer QoL Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) and the QoL Questionnaire Myeloma 20 module (QLQ-MY20). Differences in QoL between baseline, MT and no MT patients were explored with ordinary least squares regressions, controlling for age, sex, body mass index, time since diagnosis, stage at diagnosis, comorbidities, Eastern Cooperative Oncology Group performance status and country.

Results: Between 2016 - 2017, 13 sites in the US and Canada enrolled 303 patients (excluding 3 patients who had progressed). Mean age was 62.0 years, 45% were female. There were 84, 141 and 78 baseline, MT and no MT patients respectively. Baseline patients were a mean of 83.7 days post ASCT whereas mean days post-transplant was 868.6 for MT patients and 905.2 for no MT patients. The majority of MT patients (81.6%) received lenalidomide either as monotherapy or combination therapy. Unadjusted mean EQ-5D scores were 0.77 for baseline patients, 0.81 for MT patients and 0.79 for no MT patients, with higher scores indicating better QoL.

In the adjusted analysis, EQ-5D and the majority of EORTC scores did not significantly differ between the three patient groups. However, EORTC global scores demonstrated a significant QoL improvement relative to baseline for both MT (+9.62, $p=0.0178$) and no MT (+10.06, $p=0.0435$) patients. A similar pattern was observed for social functioning (MT vs.

baseline; +12.65, $p=0.0106$. No MT vs. baseline; +16.94; $p=0.0055$) and the MY-20 body image domain (MT vs. baseline, +16.78, $p=0.0053$; No MT vs. baseline, +19.31, $p=0.0083$). Only the diarrhea domain from the EORTC-QLQ C30 and future perspectives from the MY-20 (measuring concerns about outlook and future health) differentiated between MT vs. no MT patients; with patients on MT reporting higher scores for diarrhea (greater problems, [+9.43; $p=0.0358$]) and lower scores for future perspectives (poorer outlook, [-11.39; $p=0.0196$]).

Conclusion: *QoL after ASCT improves from baseline for both MT and no MT patients as measured by the global health status and social functioning domains of the EORTC QLQ-C30, and the body image domain from the MY-20. Only outcomes on future perspectives and diarrhea differentiated between MT and no MT patients. Collectively, the results suggest that MT is not associated with a notable QoL detriment*

It is an important observation that treatment with an active anticancer-drug with a well-known safety profile does not result in decreased quality of life as compared to no treatment.

6.3. Conclusion on Quality of Life

Although there is now conclusive evidence regarding improved overall and progression free survival following maintenance with lenalidomide, there have been concerns about whether this benefit comes at a cost in terms of a negative impact on quality of life. However, data are now available demonstrating that QoL outcomes for maintenance vs. no maintenance were largely similar.

When the benefit of extended remission due to maintenance is considered, with no major impact on QoL as supported by the CONNECT® study and the Tay et al study discussed in this response, there are clear advantages for adopting maintenance therapy for eligible patients.

In general, clinicians would expect any anti-cancer therapy given to have some level of impact on QoL especially when compared to no active treatment. When seen in that context, the results from the QoL studies for lenalidomide are very encouraging.

6.4. References

Abanour, R et al. *Health-Related Quality of Life of Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Receiving Any or Lenalidomide Maintenance after Autologous Stem Cell Transplant in the Connect®MM Disease Registry. ASH San Diego 2016 (abstract 537).*

Costa, L. J. et al. *Trends in Utilization and Outcomes of Autologous Transplantation as Early Therapy for Multiple Myeloma. Biol. Blood Marrow Transpl. 19, 1615-1624 (2013)*

Delforge, M. et al. Health-related quality-of-life in patients with newly diagnosed multiple myeloma in the FIRST trial: lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus melphalan, prednisone, thalidomide. *Haematologica* 100, 826-833 (2015)

Johnsen, A.T., et al., Health related quality of life in a nationally representative sample of haematological patients. *Eur J Haematol*, 2009. 83(2): p. 139-48.

Jordan, K. et al. Determinants of Global QOL and Physical and Social Functionality In Multiple Myeloma. in (2010)

Kumar, S. K. et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 111, 2516-2520 (2008)

Kumar, S. Stem cell transplantation for multiple myeloma. *Curr. Opin. Oncol.* 21, 162-170 (2009)

Mohty, M., Richardson, P. G., McCarthy, P. L. & Attal, M. Consolidation and maintenance therapy for multiple myeloma after autologous transplantation: where do we stand? *Bone Marrow Transplant.* 50, 1024-1029 (2015)

Mols, F., et al., Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. *Eur J Haematol*, 2012. 89(4): p. 311-9)

McCarthy, P. L. et al. Phase III Intergroup Study of Lenalidomide Versus Placebo Maintenance Therapy Following Single Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (AHSCT) for Multiple Myeloma: CALGB 100104. *Blood* 116, 37-37 (2010)

Sherman, A. C., Simonton, S., Latif, U., Plante, T. G. & Anaissie, E. J. Changes in Quality-of-Life and Psychosocial Adjustment among Multiple Myeloma Patients Treated with High-Dose Melphalan and Autologous Stem Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 15, 12-20 (2009)

Tay et al. Impact of Active Maintenance Treatment (MT) Compared to No MT on the Quality of Life (QoL) of Patients with Multiple Myeloma (MM) Following First Autologous Stem Cell Transplant (ASCT). *American Society of Hematology* 9-12. dec 2017 (abstract 2150).

Windebank, A. J. & Grisold, W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 13, 27-46 (2008)

7. SAFETY PROFILE FOR LENALIDOMIDE

This section addresses the request from the Medicines Council with regard to the important outcome - adverse events.

The safety and toxicity profile of lenalidomide has been established across indications and from real-world use by more than 250,000 patients in 70 countries since first approval in 2005. In the post-ASCT maintenance until progression setting in myeloma, the safety and toxicity profile of lenalidomide has been characterised in the CALGB, IFM and GIMEMA studies.

The safety findings across the studies in lenalidomide maintenance treatment until progression are consistent with the well-known and manageable safety profile of lenalidomide.

The long-term safety profile of lenalidomide maintenance therapy showed no increase of AEs over time; the AE profile was consistent with that observed with approved indications in transplant ineligible newly diagnosed patients, as well as in relapsed-refractory MM.

7.1. Data in this section

This safety review is based on data from the three pivotal studies CALGB, IFM and GIMEMA as listed in the Application for the Medicines Council as well as data from the EPAR. A brief description of the studies is to be found in appendix A.

7.2. General safety profile of lenalidomide

In the post-ASCT setting, lenalidomide maintenance is associated with a well-known and manageable toxicity profile.

- The long-term safety profile of lenalidomide maintenance showed no increase of AEs over time; the AE profile was consistent with that observed with approved indications in transplant ineligible newly diagnosed patients, as well as in relapsed-refractory MM
- A greater frequency of secondary primary malignancies (SPMs) is observed in patients treated with lenalidomide maintenance vs no maintenance; however, SPMs consistently occur at low rates in both arms across key studies. The overall risk of developing SPMs remains low compared to the greater risk associated with MM disease progression and death, if left untreated; the rate of occurrence does not increase with continued/prolonged maintenance treatment

a) CALGB - Safety and toxicity

In the CALGB study, the frequencies of each AE category were higher (> 10%) in the lenalidomide arm compared with the placebo arm prior to crossover (with the exception of Grade 5 AEs, which was similar between the arms at 1.3% and 1.8%, respectively). Some of these differences may

reflect the longer treatment exposure in the lenalidomide arm compared to placebo prior to crossover (median maintenance treatment duration 25.4 months vs 10.9 months, respectively). The relatively high observed rate of AEs in subjects receiving placebo may reflect carryover effects of HDM/ASCT and can be assumed also to have equally impacted the lenalidomide arm. Overall, the safety observations support the conclusion that, in this study, lenalidomide was generally safe and well tolerated. There were no apparent new safety concerns observed in this study and long-term safety data showed no apparent increase in frequency of AEs over time with prolonged lenalidomide maintenance treatment. The safety results were generally consistent with the known safety profile of lenalidomide. [McCarthy 2012, EPAR]

Overview of TEAEs [McCarthy 2012, EPAR, Data on file]

	Lenalidomide Arm	Placebo Arm	
	Lenalidomide (N=224) n (%)	Placebo (up to crossover) (N=221) n (%)	Lenalidomide (after crossover) (N=76) n (%)
Subjects with ≥ 1:			
AE	215 (96.0)	188 (85.1)	64 (84.2)
Grade 3 or 4 AE	178 (79.5)	122 (55.2)	43 (56.6)
Grade 5 AE	3 (1.3)	4 (1.8)	0 (0)
AE from AdEERS	63 (28.1)	27 (12.2)	16 (21.1)
Infectious complication	104 (46.4)	69 (31.2)	27 (35.5)
AE related to treatment	209 (93.3)	166 (75.1)	56 (73.7)
Grade 3 or 4 AE related to treatment	170 (75.9)	100 (45.2)	37 (48.7)
AE leading to treatment discontinuation	63 (28.1)	6 (2.7)	13 (17.1)
AdEERS = Adverse Event Expedited Reporting System			

b) CALGB - grade 3 or 4 adverse events

The most frequently reported Grade 3 or 4 AEs in the lenalidomide arm were neutropenia, thrombocytopenia, and leukopenia, which occurred in > 20% of subjects, followed by febrile neutropenia, lymphopenia, neutropenic infection, anaemia, diarrhoea, fatigue, lung infection, nausea, hypokalaemia, pneumonia, and hypophosphatemia, which all occurred in > 5% of subjects in the lenalidomide arm. With the exception of hypokalaemia and hypophosphataemia, all of these events occurred with

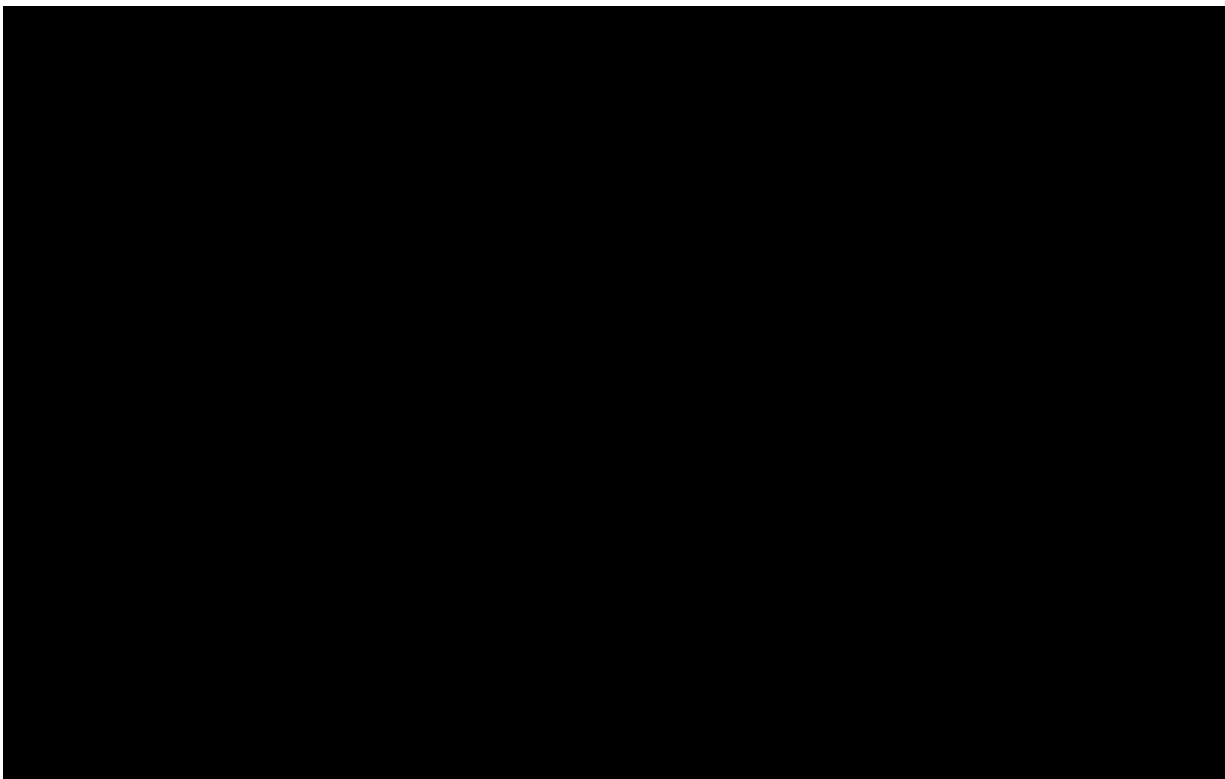
higher frequency ($\geq 2\%$) in the lenalidomide arm compared with the placebo arm prior to crossover. Some of these differences may reflect the longer maintenance treatment duration in the lenalidomide arm compared to placebo prior to crossover (median 25.4 months versus 10.9 months). The relatively high observed rate of AEs in subjects receiving placebo may reflect carryover effects of HDM/ASCT and can be assumed also to have equally impacted the lenalidomide arm. [McCarthy 2012, EPAR, Data on file]

Grade 3 and 4 AEs reported by at least 2% of patients [McCarthy 2012, EPAR, Data on file]

System organ class	Lenalidomide Arm	Placebo Arm	
	Lenalidomide (N=224) n (%)	Placebo (up to crossover) (N=221) n (%)	Lenalidomide (after crossover) (N=76) n (%)
Subjects with at least 1 grade 3 or 4 AE	178 (79.5)	122 (55.2)	43 (56.6)
Blood and lymphatic system disorders	145 (64.7)	80 (36.2)	32 (42.1)
Infections and infestations	66 (29.5)	34 (15.4)	10 (13.2)
Gastrointestinal disorders	44 (19.6)	32 (14.5)	9 (11.8)
Metabolism and nutrition disorders	32 (14.3)	36 (16.3)	9 (11.8)
General disorders and administration site conditions	24 (10.7)	14 (6.3)	6 (7.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	22 (9.8)	15 (6.8)	4 (5.3)
Investigations	21 (9.4)	6 (2.7)	2 (2.6)
Nervous system disorders	19 (8.5)	20 (9.0)	5 (6.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	17 (7.6)	20 (9.0)	3 (3.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	15 (6.7)	7 (3.2)	2 (2.6)
Vascular disorders	15 (6.7)	6 (2.7)	2 (2.6)
Injury, poisoning and procedural complications	14 (6.3)	9 (4.1)	0 (0.0)

Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	11 (4.9)	0 (0.0)	9 (11.8)
---	----------	---------	----------

The frequency of grade 3 or 4 AEs associated with treatment decreased after 6 months of treatment and remained stable and manageable over the course of treatment. In patients who had a lenalidomide maintenance treatment duration of ≥ 24 months (n=116), 62% of patients had a grade 3 or 4 TEAE in the first 6 months, which decreased to 45% of patients after >18-24 months. [McCarthy 2012, EPAR, Data on file]



c) IFM - safety and toxicity

At the March 01, 2015 data cut-off of the IFM study, during the maintenance period, the number of patients reporting TEAEs was comparable in the 2 treatment arms, with TEAEs reported in 97.1% of the placebo arm and 99.3% of the lenalidomide maintenance treatment until progression arm. The safety data from the study support the conclusion that lenalidomide maintenance treatment until progression is generally safe and well tolerated, with no apparent increase in frequency of AEs over time. In addition, the safety data of lenalidomide maintenance treatment until progression were consistent with the known safety profile of lenalidomide. [Attal 2012, EPAR, Data on file]

d) IFM grade 3 or 4 adverse events

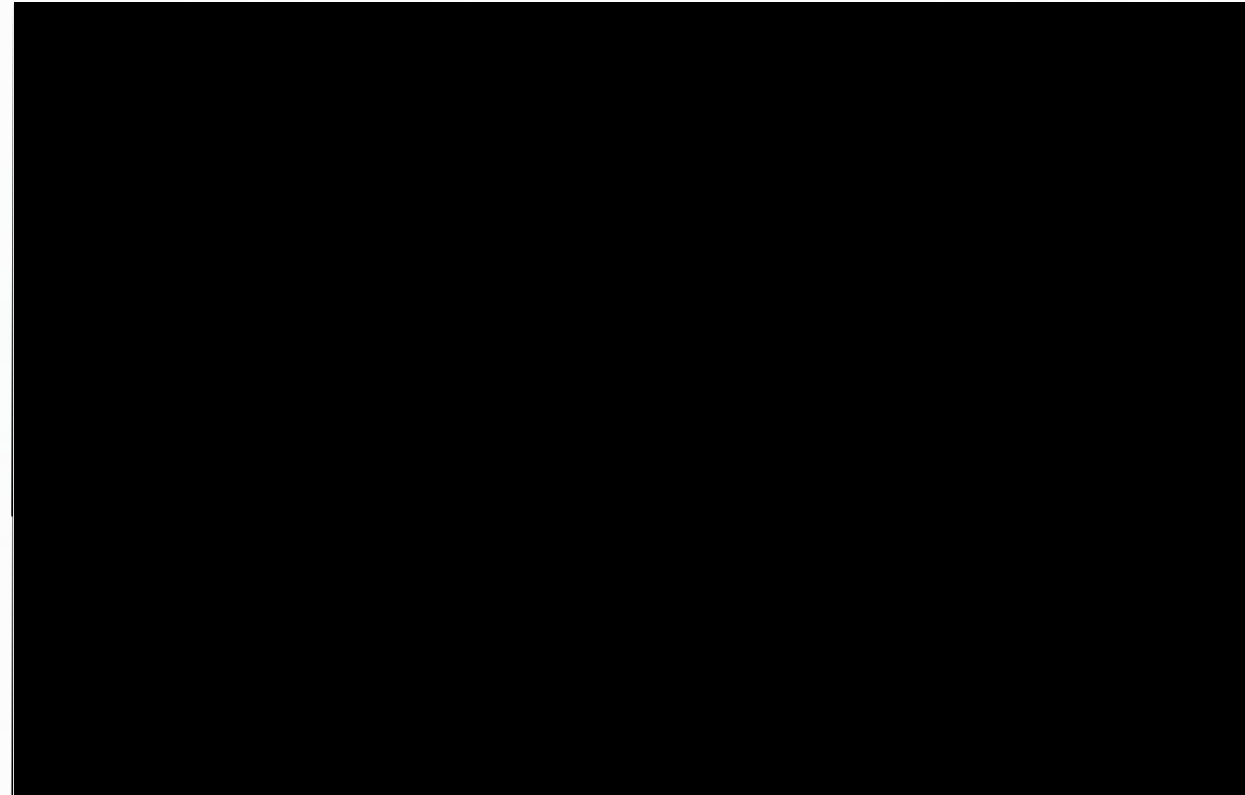
While almost all patients reported a TEAE throughout the consolidation and maintenance phases of the study, grade 3 or 4 events were reported in 32.1% of patients in the placebo arm and 66.9% of patients in the lenalidomide maintenance treatment until progression arm. The most frequent grade 3 and 4 TEAEs reported in at least 2% of patients during the maintenance phase were neutropenia, leukopenia and thrombocytopenia. A total of 310 patients (54.1%) experienced grade 3-4 TEAEs, with a higher incidence in the lenalidomide maintenance treatment until progression arm than placebo (75.1% vs 32.1%). [Attal 2012, EPAR, Data on file]

IFM: Grade 3 and 4 AEs occurring in at least 2% of the maintenance population

Event	Lenalidomide (N=293) n (%)	Placebo (N=115) n (%)
Blood and lymphatic system AEs	178 (60.8)	32 (11.4)
Neutropenia	158 (53.9)	21 (7.5)
Leukopenia	71 (24.2)	5 (1.8)
Thrombocytopenia	38 (13.0)	8 (2.9)
Anaemia	11 (3.8)	3 (1.1)
Lymphopenia	11 (3.8)	1 (0.7)
Pancytopenia	7 (2.4)	1 (0.4)
Non-haematological events		
Lung disorder	19 (6.5)	3 (1.1)
Asthenia	10 (3.4)	2 (0.7)
Diarrhoea	7 (2.4)	0

AE: Adverse event

The frequency of grade 3 or 4 AEs occurring in >5% of patients associated with treatment decreased after 6 months of treatment and remained stable and manageable over the course of treatment. In patients who had a lenalidomide maintenance treatment duration of ≥ 24 months (n=134), 50% of patients had a grade 3 or 4 TEAE in the first 6 months, which decreased to 1% of patients after 54-60 months. [Attal 2012, EPAR, Data on file]



During the maintenance phase of the GIMEMA study, the proportion of patients who experienced at least 1 TEAE was 94.7% in subjects receiving lenalidomide maintenance and 78.2% in subjects with no maintenance. The proportion of subjects who experienced at least one grade 3 or 4 TEAE was 54.9% in subjects receiving lenalidomide maintenance and 17.7% in subjects with no maintenance. During the maintenance phase of the GIMEMA study, reduced doses of lenalidomide were required in 14.7% of patients, while 5.2% of patients discontinued lenalidomide maintenance treatment until progression because of toxicity. [Palumbo 2014]

f) GIMEMA - grade 3 or 4 adverse events

The most frequent grade 3 or 4 AEs were neutropenia (8.5% of patients), anaemia (in 6.3%), infections (in 6.0%), and dermatologic events (in 4.8%); one death occurred as a result of arrhythmia. In total, 27 of 399 patients (6.8%) discontinued treatment because of AEs, and 56 (14.0%) discontinued treatment for other reasons (withdrawal of consent or the investigator's decision). [Palumbo 2014] In the maintenance phase of the study, the most frequent grade 3 or 4 AEs were neutropenia (in 23.3% of patients who received lenalidomide maintenance treatment until progression vs 0% of patients who received no maintenance therapy, $p < 0.001$), infections (in 6.0% vs. 1.7%, $p = 0.09$) and dermatologic events (in 4.3% vs. 0%, $p = 0.03$). [Palumbo 2014]

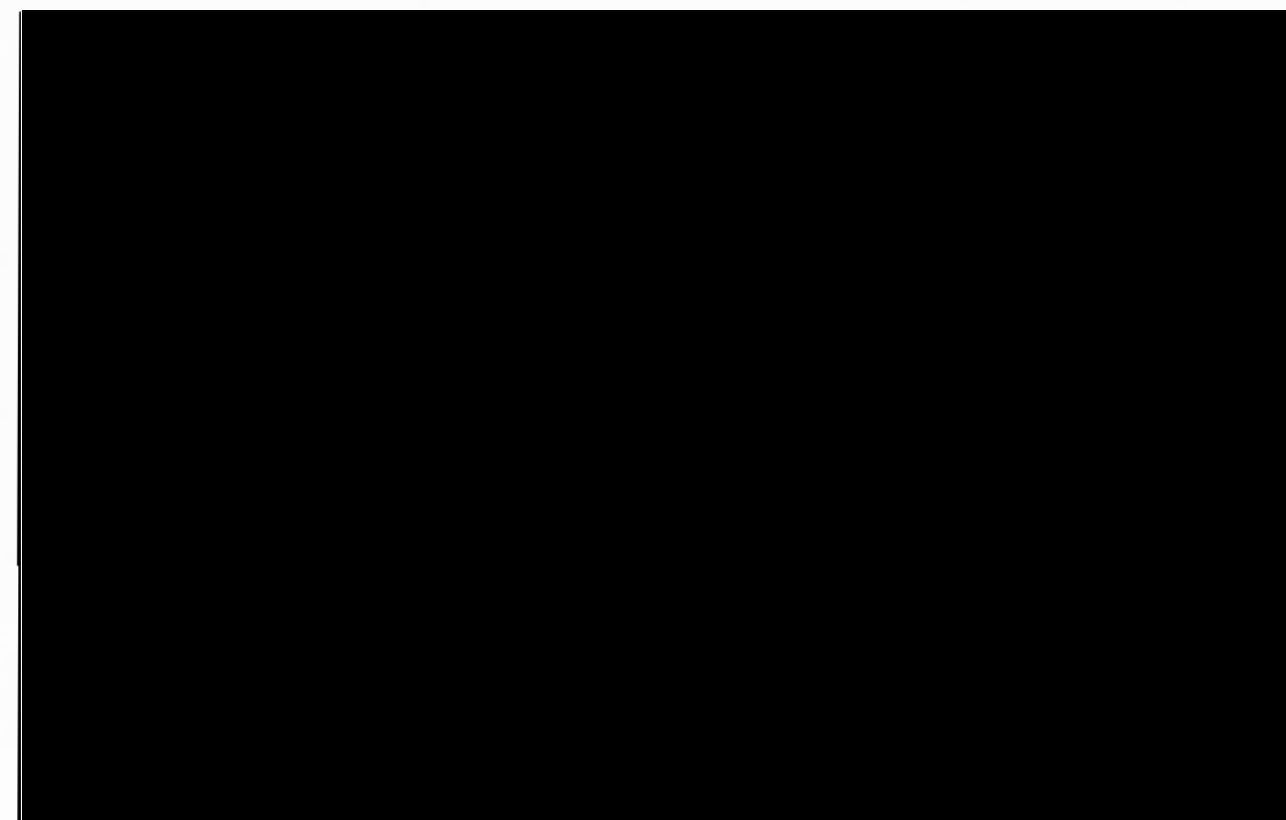
GIMEMA: Grade 3 and 4 AEs occurring in at least 2% of the safety population - maintenance phase [Palumbo 2014]

Event	Lenalidomide (N=116)	Placebo (N=115)
	n (%)	n (%)
Haematological AEs		
Neutropenia	27 (23.3)	0
Thrombocytopenia	5 (4.3)	0
Anaemia	2 (1.7)	0
Non-haematological events		
Infection	7 (6.0)	2 (1.7)
Dermatologic event	5 (4.3)	0
Vascular event	2 (1.7)	0

AE: Adverse event

7.3. Pooled analysis - safety and toxicity

Pooled, patient-level safety data from the CALGB and IFM studies is consistent with the data seen in individual studies (Figure 1) [Data on file]



7.4. Summary

In the post-ASCT setting, lenalidomide maintenance is associated with a well-known and manageable toxicity profile.

The long-term safety profile of lenalidomide maintenance showed no increase of AEs over time; the AE profile was consistent with that observed with approved indications in transplant ineligible newly diagnosed patients, as well as in relapsed-refractory MM.

7.5. References

Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. The New England journal of medicine. 2012;366(19):1782-1791

Data on file. Celgene 2016

McCarthy PL et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2017 Oct 10;35(29):3279-3289.

McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. The New England journal of medicine. 2012;366(19):1770-1781.

Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. The New England journal of medicine. 2014;371(10):895-905.

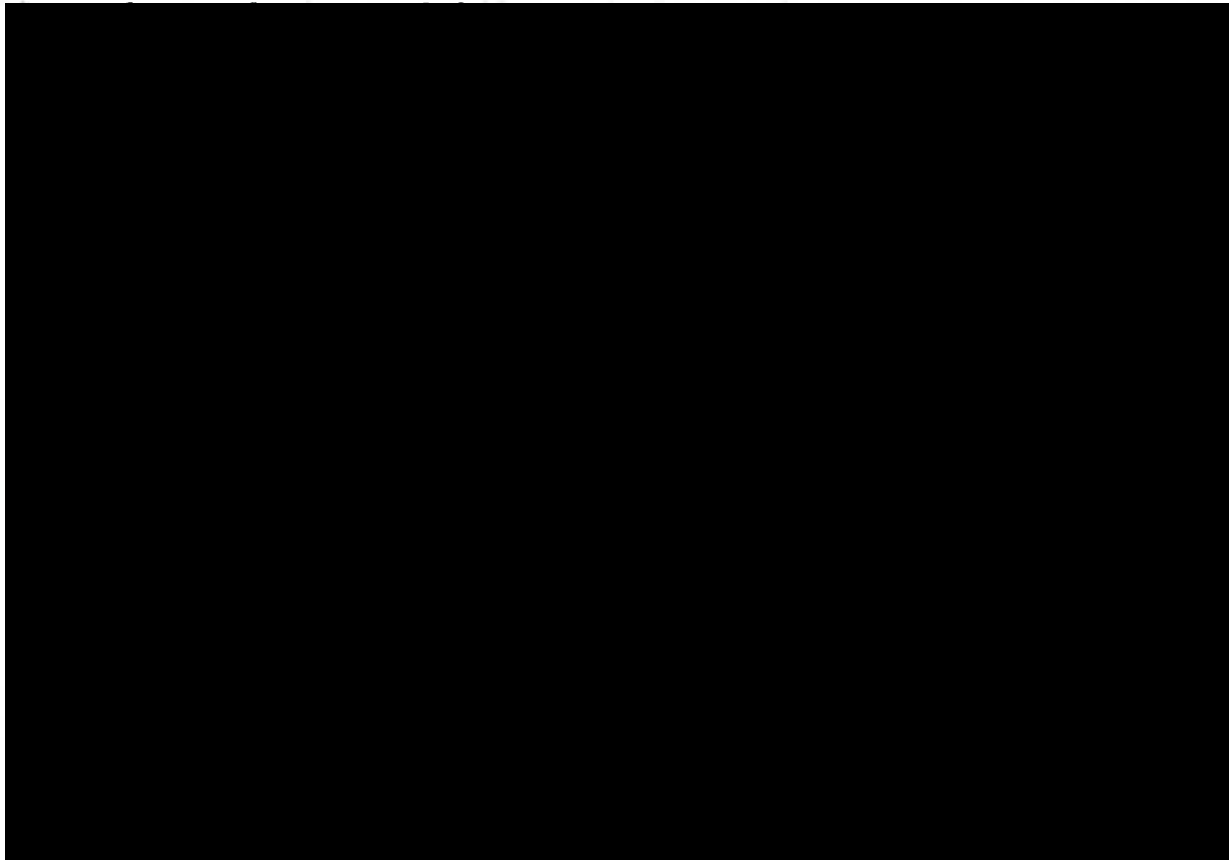
Public Assessment Report (EMA/CHMP/108277/2017). European Medicines Agency 2017.

8. SECONDARY PRIMARY MALIGNANCIES

While the underlying cause of SPM development is not known, treatment-related, disease-related, host-related, environmental and behavioural factors are thought to contribute [Chen 2016, Thomas 2011] and are therefore investigated as part of establishing the safety and toxicity profile of treatments for MM.

A greater frequency of secondary primary malignancies (SPMs) is observed in patients treated with lenalidomide maintenance vs no maintenance; however, SPMs consistently occur at low rates in both arms across key studies. The overall risk of developing SPMs remains low compared to the greater risk associated with MM disease progression and death, if left untreated; the rate of occurrence does not increase with continued/prolonged maintenance treatment. [Landgren 2011]

Retrospective analyses of >30,000 patient records in the US between 1973 and 2008 demonstrated that the cumulative probability of developing a SPM is far out-weighted by the likelihood of death from a cause other than a SPM. [Landgren 2011]



8.1. Data in this section

Data for secondary primary malignancies are available in the EPAR, the meta-analysis performed by McCarthy et al and in the long-term follow-up published by Holstein et al. [EPAR, McCarthy 2017, Holstein 2017]

The data from the EPAR will be presented in detail. The data from the McCarthy meta-analysis and the Holstein CALGB follow-up will be presented as supplementary information. It is however important to note that the data from Holstein provides the longest follow-up with a data cut-off date of 19th October 2016 with a total follow-up time of 91 months.

8.2. CALGB SPMs

Following randomisation, as of the data cut-off date of February 01, 2016, 19 haematological cancers and 18 solid-tumour cancers were diagnosed in the 224 patients in the lenalidomide maintenance treatment until progression arm of the CALGB study. In the placebo arm, 8 haematological cancer and 11 solid-tumour cancers were diagnosed amongst the 221 patients. [EPAR]

CALGB: SPM from randomisation to February 01 2016 [EPAR]		
Second cancer	Lenalidomide (N=224)	Placebo (N=221)
	n (%)	n (%)
Haematological cancers	19 (8.5)	8 (3.6)
AML	6 (2.7)	0 (0.0)
MDS to AML	1 (0.4)	0 (0.0)
MDS	4 (1.8)	4 (1.8)
B-cell malignancies (B-ALL and Hodgkin's disease)	8 (3.6)	3 (1.4)
Other	0 (0.0)	1 (0.5)
Solid Tumours	18 (8.0)	11 (5.0)
Invasive SPMs	36 (16.1)	18 (8.1)
Non-invasive SPMs (non-melanoma skin cancer)	12 (5.4)	10 (4.5)
Total	46 (20.5)	26 (11.8)

AML: Acute myeloid leukaemia; B-All: B-cell acute lymphocytic leukaemia; MDS: Myelodysplastic syndromes; SPM: Secondary primary malignancy

a) CALGB Long term follow-up [Holstein et al 2017]

Participants from the CALGB study have been followed long-term. Data for SPMs has been analysed with a cut-off date of 19th October 2016.

The cumulative incidence risks (CIRs) of progressive disease, death, and second primary malignancies was analysed by treatment group. The CIR of progressive disease or death was higher with placebo than with lenalidomide (HR 0.57, 95% CI 0.45-0.72; p<0.0001), whereas the CIR of developing a second primary malignancy was higher with lenalidomide than with placebo (2.34, 1.29-4.23; p=0.0073). The CIR of death from any

cause was higher with placebo than with lenalidomide (0.57, 0.45-0.72; $p < 0.0001$). Similarly, the CIR of death from myeloma was higher in the placebo group than in the lenalidomide group (0.53, 0.39-0.71; $p < 0.0001$), whereas the CIR of death from a second primary malignancy was higher in the lenalidomide group than in the placebo group (3.23, 1.06-9.84; $p = 0.031$). [Holstein et al 2017]

The CIRs of progressive disease or death and second primary malignancies were assessed for patients in the placebo group who did and did not cross over. The risks of progressive disease, death, or a second primary malignancy were not significantly different between the lenalidomide and crossover groups. The median event-free survival (time to progressive disease, second primary malignancy, or death from any cause) was 27.0 months (95% CI 21.8-34.9) for the placebo group and 44.2 months (37.3-56.1) for the lenalidomide group (HR 0.63, 95% CI 0.51-0.78; $p < 0.0001$). [Holstein et al 2017]

Whilst these data are based on the limited number of patients still available, the data support the positive risk-benefit profile of lenalidomide in maintenance treatment.

8.3. IFM SPMs

In the IFM study, SPM data were not stratified by consolidation or maintenance treatment and represented all treated patients. At the February 01, 2016 data cut-off date, SPMs were observed in 84 (14%) of patients - 51 patients in the lenalidomide maintenance treatment until progression arm and 33 patients in the placebo arm experienced an SPM. Haematological malignancies were reported in more patients in the lenalidomide maintenance treatment until progression arm (22 events in 21 patients, 6.9%) than in the placebo arm (9 events in 9 patients, 3.0%). The most frequently observed haematological malignancies observed in the lenalidomide treated patients were B-cell malignancies. [EPAR, Data on file]

IFM: SPM from randomisation to February 01, 2016 [EPAR, Data on file]		
Second cancer	Lenalidomide (N=306)	Placebo (N=302)
	n (%)	n (%)
Haematological cancers	21 (6.9)	9 (3.0)
AML	2 (0.7)	3 (1.0)
MDS to AML	4 (1.3)	0 (0.0)
MDS	4 (1.3)	3 (1.0)
B-cell malignancies (B-ALL and Hodgkin's disease)	11 (3.6)	2 (0.7)

Other	1 (0.3)	1 (0.3)
Solid Tumours	23 (7.5)	19 (6.3)
Invasive SPMs	43 (14.1)	28 (9.3)
Non-invasive SPMs (non-melanoma skin cancer)	10 (3.3)	7 (2.3)
Total	51 (16.7)	33 (10.9)

AML: Acute myeloid leukaemia; B-All: B-cell acute lymphocytic leukaemia; MDS: Myelodysplastic syndromes; SPM: Secondary primary malignancy

8.4. GIMEMA SPMs

Overall, 18 invasive SPMs (2 haematological malignancies [0.5%] and 16 solid tumours [4.0%]) were reported by the cut-off date of March 1, 2015. The haematological malignancies were reported in subjects who had received MPR during intensification and no maintenance treatment. Of the 16 solid tumours, 3 were diagnosed in subjects who had received MPR during intensification and no maintenance, 4 were diagnosed in subjects who had received MPR during intensification and lenalidomide maintenance treatment, 2 were diagnosed in subjects who had received melphalan plus ASCT during intensification and no maintenance, and 7 were diagnosed in subjects who had received melphalan plus ASCT during intensification and lenalidomide maintenance treatment. [EPAR, Data on file]

GIMEMA: SPM from randomisation to March 01, 2015 [EPAR, Data on file]		
Second cancer	Lenalidomide (N=198)	Placebo (N=201)
	n (%)	n (%)
Haematological cancers	0	2 (1.0)
MDS	0	2 (1.0)
Solid Tumours	11 (5.6)	5 (2.5)
Invasive SPMs	11 (5.6)	7 (3.5)
Non-invasive SPMs (non-melanoma skin cancer)	3 (1.5)	3 (1.5)
Total	14 (7.1)	10 (5.0)

8.5. Pooled data analysis Secondary Primary Malignancies

Studies CALGB100104 and IFM 2005-02 pooled data

In the context of the regulatory submission to the European Medicines Agency an analysis of the pooled data from the CALBG and the IFM study was performed. This analysis is summarized below.

A total of 156 (14.8%) of the 1053 subjects in the pooled Studies CALGB 100104 and IFM 2005-02 experienced at least 1 SPM as of the 01 Feb 2016 data cut-off date. Of these, a higher frequency of subjects with SPMs was observed in the pooled lenalidomide arm compared with the pooled placebo arm (97 [18.3%] versus 59 [11.3%], respectively). [EPAR]

The frequency of subjects with invasive SPMs (hematologic and solid tumour SPMs) was higher in the pooled lenalidomide arm compared with the pooled placebo arm (79 [14.9%] versus 46 [8.8%], respectively). Of those with invasive SPMs, 40 (7.5%) of the 57 subjects with hematologic SPMs were in the pooled lenalidomide arm, while 17 (3.3%) subjects were in the pooled placebo arm.

The frequency of subjects with solid tumour SPMs was also higher in the pooled lenalidomide arm compared with the pooled placebo arm (41 [7.7%] versus 30 [5.7%], respectively).

The incidence rate of hematologic malignancies, most notably AML, MDS and B-cell malignancies (including Hodgkin's lymphoma), was 1.31 per 100 person-years for the lenalidomide arms and 0.58 per 100 person-years for the placebo arms (1.02 per 100 person-years for patients exposed to lenalidomide after ASCT and 0.60 per 100 person-years for patients not-exposed to lenalidomide after ASCT).

The incidence rate of solid tumour SPMs was 1.36 per 100 person-years for the lenalidomide arms and 1.05 per 100 person-years for the placebo arms (1.26 per 100 person-years for patients exposed to lenalidomide after ASCT and 0.60 per 100 person-years for patients not-exposed to lenalidomide after ASCT). [EPAR]

The incidence rates of developing a non-melanoma skin cancer were similar for the pooled lenalidomide and pooled placebo arms (0.72 versus 0.59 per 100 person-years, respectively). [EPAR]

The following two tables show the number and percentage of subjects with SPMs and the incidence rates of SPMs, respectively. [EPAR]

Number and percentage of subjects with second primary malignancies as of the 1 March 2015 data cut-off date - Pooled Data for Studies CALGB 100104 and IFM 2005-02 (SPM Safety Analysis Population) [EPAR]				
SPM Category	Pooled Studies CALGB 100104 and IFM 2005-02			
	Lenalidomide (N=530)		Placebo (N=523)	
	Data as of 1 Mar 2015 n (%)	Data as of 1 Feb 2016 n (%)	Data as of 1 Mar 2015 n (%)	Data as of 1 Feb 2016 n (%)
Haematological Malignancies	36 (6.8)	40 (7.5)	17 (3.3)	17 (3.3)

AML	8 (1.5)	8 (1.5)	3 (0.6)	3 (0.6)
MDS to AML	5 (0.9)	5 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
MDS	8 (1.5)	8 (1.5)	7 (1.3)	7 (1.3)
B-cell malignancies (B-ALL and Hodgkin's disease)	15 (2.8)	19 (3.6)	5 (1.0)	5 (1.0)
Other	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.4)
Solid Tumours	38 (7.2)	41 (7.7)	23 (4.4)	30 (5.7)
Invasive SPMs	73 (13.8)	79 (14.9)	39 (7.5)	46 (8.8)
Non-Invasive SPMs (Non-melanoma skin cancer)	22 (4.2)	22 (4.2)	16 (3.1)	17 (3.3)
TOTAL SPMs	91 (17.2)	97 (18.3)	51 (9.8)	59 (11.3)

Incidence rates of second primary malignancies as of the 1 March 2015 data cut-off date pooled data for studies CALGB 100104 and IFM 2005-02 (SPM Safety Analysis Population) [EPAR]

SPM Category	Incidence rate per 100 person-years (95 % Confidence intervals)			
	Lenalidomide (N = 530)		Placebo (N = 523)	
	Data as of 01 Mar 2015 n (%)	Data as of 01 Feb 2016 n (%)	Data as of 01 Mar 2015 n (%)	Data as of 01 Feb 2016 n (%)
Haematological Malignancies	1.28 (0.93 - 1.78)	1.31 (0.96 - 1.79)	0.63 (0.39 - 1.01)	0.58 (0.36 - 0.94)
Solid Tumours	1.36 (0.99 - 1.87)	1.36 (1.00 - 1.85)	0.86 (0.57 - 1.29)	1.05 (0.73 - 1.50)
Invasive SPMs	2.69 (2.14 - 3.38)	2.69 (2.16 - 3.35)	1.46 (1.07 - 2.00)	1.61 (1.21 - 2.15)
Non-Invasive SPMs (Non-melanoma skin cancer)	0.78 (0.52 - 1.19)	0.72 (0.48 - 1.10)	0.60 (0.36 - 0.97)	0.59 (0.37 - 0.95)
TOTAL SPMs	3.42	3.39	1.94	2.09

(2.79 -	(2.78 -	(1.47 -	(1.62 -
4.21)	4.13)	2.55)	2.70)

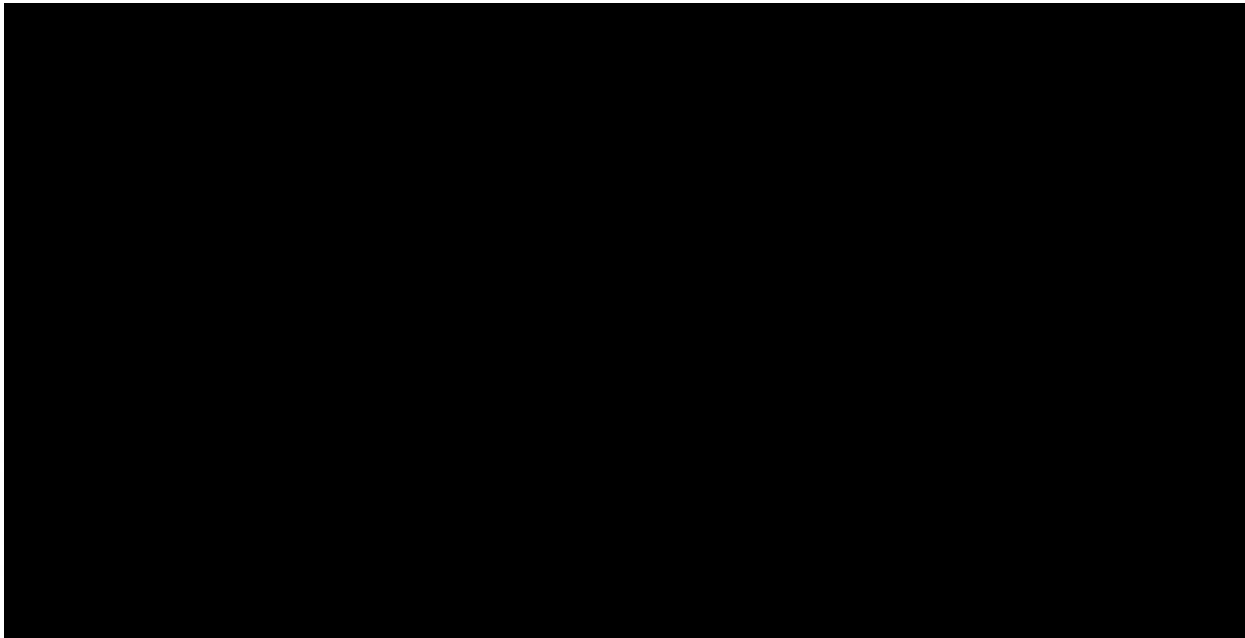
A total of 156 (14.8%) of the 1053 subjects in the pooled CALGB and IFM studies experienced at least 1 SPM as of the February 01, 2016 data cut-off date. Of these, a higher frequency of subjects with SPMs was observed in the pooled lenalidomide arm compared with the pooled placebo arm (97 [18.3%] versus 59 [11.3%], respectively). [EPAR]

8.6. Pooled data from CALBG, IFM and GIMEMA

McCarthy et al analysed the SPM data in the meta-analysis.

Frequencies of hematologic SPMs occurring before PD (5.3% and 0.8% for lenalidomide and placebo or observation, respectively) and before and after PD (6.1% and 2.8% for lenalidomide and placebo or observation, respectively) were reported for both groups. In the lenalidomide maintenance and placebo or observation groups, frequencies of solid tumor SPMs occurring before PD (5.8% and 2.0%, respectively) and before and after PD (7.3% and 4.2%, respectively) were also reported.

Time to invasive SPMs occurring before PD or start of second-line therapy was shorter in the lenalidomide maintenance group versus the placebo or observation group (HR, 2.67; 95% CI, 1.54 to 4.62; P <0.001), whereas time to PD or second-line therapy was longer with lenalidomide maintenance versus placebo or observation (HR, 0.51; 95% CI, 0.45 to 0.59; P < 0.001) as illustrated in the figure below.



The risk of developing PD was higher than the risk of developing an invasive SPM in both groups. In the lenalidomide maintenance and placebo or observation groups, the cumulative incidence rates of PD or second-

line therapy were consistently higher than that of invasive SPM over time.

The time to death as a result of MM was significantly longer in the lenalidomide maintenance group versus the placebo or observation group (HR, 0.66; 95% CI, 0.53 to 0.81; P <.001). For time to death as a result of SPM or adverse event, there were no differences between the two groups. [McCarthy 2017]

8.7. EMA conclusion on SPMs

The EMA has made a thorough review of the available data and concludes:

Previous analyses of the CALGB and IFM studies (data cut-off of May 2013) showed that subjects treated with lenalidomide maintenance therapy post-HDM/ASCT had a statistically significant increased risk for hematologic SPMs and solid tumour SMPs (negative trend only) compared with subjects given placebo. Based on safety data provided in studies IFM and CALGB (data cut-off of Feb 2016), a higher frequency of SPM was observed in patients in lenalidomide arm compared to placebo arm: CALGB: 20.5% versus 11.8%, respectively, and IFM: 16.7% versus 10.9%.

Based on the analysis according to the lenalidomide exposure, the frequency of subjects (pooled CALGB and IFM studies) with invasive SPMs was higher for the lenalidomide exposed population compared with the lenalidomide non-exposed population (107 [10.9%] versus 3 [5.6%], respectively). The incidence rate of hematologic malignancies, most notably AML, MDS and B-cell malignancies (including Hodgkin's lymphoma), was 1.31 per 100 person-years for the lenalidomide arms and 0.58 per 100 person-years for the placebo arms (1.02 per 100 person-years for patients exposed to lenalidomide after ASCT and 0.60 per 100 person-years for patients not-exposed to lenalidomide after ASCT). The incidence rate of solid tumour SPMs was 1.36 per 100 person-years for the lenalidomide arms and 1.05 per 100 person-years for the placebo arms (1.26 per 100 person-years for patients exposed to lenalidomide after ASCT and 0.60 per 100 person-years for patients not-exposed to lenalidomide after ASCT).

a) Overall EMA risk-benefit conclusion

In the overall benefit risk assessment, the EMA concludes

In the CALGB study a statistically highly significant survival benefit, was demonstrated without identified factors biasing the result in favour of the experimental arm. These favourable results were not replicated in the IFM study, but PFS and PFS2 data are supportive of favourable effects of lenalidomide maintenance therapy.

The safety profile of lenalidomide in maintenance treatment is overall consistent with what is already known in lenalidomide NNMM treated patients. SPM is an important safety concern and an approximate doubling

of the risk is a reasonable risk estimate. No new risks of lenalidomide were identified.

The efficacy of lenalidomide in the target population is considered clinically relevant and, in the view of the safety profile, the benefits are considered to outweigh the combined risks. [EPAR]

8.8. References

Chen, T., et al., *Risk of Second Primary Cancers in Multiple Myeloma Survivors in German and Swedish Cancer Registries*. *Sci Rep*, 2016. 6: p. 22084.

Data on file. Celgene 2016

Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*. 2017;4(9):e431-e442.

Jones JR et al. Second malignancies in the context of lenalidomide treatment: an analysis of 2732 myeloma patients enrolled to the Myeloma XI trial. *Blood Cancer J*. 2016 Dec 9;6(12):e506

Landgren, O., A. Thomas, and S. Mailankody, *Myeloma and second primary cancers*. *N Engl J Med*, 2011. 365(23): p. 2241-2

Thomas, A., et al., *Second malignancies after multiple myeloma: from 1960s to 2010s*. *Blood*, 2012. 119(12): p. 2731-7.

Public Assessment Report (EMA/CHMP/108277/2017). European Medicines Agency 2017.

9. RISK OF REFRACTORINESS

This section addresses the request from the Medicines Council regarding other considerations - risk of refractoriness.

9.1. Prognosis is dependent on the choice of first treatment

Giving the best treatment as initial therapy in order to obtain the longest remission is very important as the disease at this timepoint is the most sensitive to treatment, thus leading to highest survival benefits. [Kumar et al. 2004], and because early relapse, including following ASCT, is associated with poor prognosis and shorter OS. [Majithia et al. 2016]

Many patients do not reach later lines of treatment: only 61% and 38% patients receive 2L and 3L treatment, respectively. [Raab et al. 2015] Advanced age, coexisting disease and non-disease-related morbidities or clinical complications may compromise subsequent salvage therapies at disease relapse. (Larocca and Palumbo 2015; McCarthy et al. 2017; Moreau et al., 2017)

A recent study suggests that optimal outcomes in RRMM are likely to be achieved when treatment is initiated at biological progression and not at clinical progression (Katodritou et al. 2017). The difference between median duration of treatment (28 months) and the median time until the patients requires further treatment (60.5 months) suggest that disease progression following lenalidomide maintenance is usually not aggressive and biological (McCarthy et al. 2017).

Use of Lenalidomide maintenance upfront dramatically extends survival by 2 years, both the first remission and overall (McCarthy et al. 2017), whereas, as of today, the OS benefit of lenalidomide-based treatment in the RRMM setting are unknown or limited to only 9 months. [Dimopoulos et al. 2009; Dimopoulos et al. 2016; Lonial et al. 2017; Stewart et al. 2015]

9.2. LEN as maintenance does not exclude the use in subsequent lines

Lenalidomide maintenance until progression does not lead to more resistant relapses and preserve the efficacy of next lines of treatment as demonstrated by the superior PFS2, 73.3 months vs 56.7 months for lenalidomide vs placebo, HR 0.72 (95% CI 0.62-0.84), and similar survival from relapse. [Holstein et al. 2017; McCarthy et al. 2017]

Re-use of agents such as lenalidomide can be a treatment option in some patients and has demonstrated efficacy [Sonneveld and Broijl 2016] Thus, up to 20% of patients with prior lenalidomide treatment (including up to 7% of refractory patients) were enrolled in the phase 3 trials investigating lenalidomide in combination with novel agents [Dimopoulos et al. 2009; Dimopoulos et al. 2016; Lonial et al. 2015; Stewart et al. 2015], and 26% (32/125) of patients in the CALGB 100104 study received

a lenalidomide based therapy at relapse, choice of treatment at relapse being at the physician discretion (Holstein et al. 2017).

The REPEAT study, investigating a combination of lenalidomide, cyclophosphamide and prednisone in patients who were refractory to lenalidomide showed a median PFS of 12.1 months [Nijhof et al. 2016], demonstrated that re-use of lenalidomide in a lenalidomide-refractory population can be an efficacious therapy.

9.3. Newer agents are available for subsequent lines

Furthermore, several agents available today have shown efficacy in a population of patient refractory to lenalidomide [Imnovid SmPC, Faridak SmPC, Darzalex SmPC, Kyprolis SmPC] and novel regime (weekly carfilzomib in combination with dexamethasone) or combinations based on those agents (e.g. daratumumab or pomalidomide in combination with bortezomib and dexamethasone, daratumumab in combination with carfilzomib and dexamethasone) will likely to be available and represent efficacious treatment options in 5 years, when patients initiated today on lenalidomide maintenance will require a new treatment. [McCarthy et al. 2017]

In the recently published Dutch Guideline from HOVON, lenalidomide is recommended as first line maintenance treatment. The Guideline also provides guidance on 2nd line treatment, hereunder either use of carfilzomib/dexamethasone (Kd) or bortezomib/dexamethasone/daratumumab (DVd) or, in the case of non-aggressive disease, an increase of the dose of lenalidomide. [HOVON Myeloom Werkgroep. Richtlijn Behandeling Multipel Myeloom. 6. oktober 2017]

9.4. Conclusion on risk of refractoriness

Altogether, the available data demonstrates that the risk of refractoriness does not impact the survival benefit associated with lenalidomide maintenance of patients following relapse due to the availability of effective treatment options following lenalidomide maintenance until progression, and that lenalidomide maintenance does not prevent the usage of lenalidomide-based treatment in some patients at relapse. An interpretation supported by the most recent HOVON guidelines.

9.5. References

Dimopoulos MA, Chen C, et al. (2009) Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Leukemia. 2009 Nov;23(11):2147-52

Dimopoulos MA, Oriol A, et al. (2016) Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.*;375(14):1319-1331.

Holstein SA, Jung SH, et al. (2017) Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Haematol.*;4(9):e431-e442

Katodritou E, et al. (2017) Real-World Data for the Treatment of Relapsed / Refractory Multiple Myeloma With Lenalidomide and Dexamethasone in Second-Line (LEGEND Study): The Prognostic Significance of Biochemical Versus Clinical Relapse. EHA ePoster presentation Abstract E1266

Kumar SK, Therneau TM, et al. (2004) Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* ;79(7):867-74.

Larocca A, Palumbo A. (2015) How I treat fragile myeloma patients. *Blood.*;126(19):2179-85.

Lonial S, Dimopoulos M, et al. (2015) Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.*;373(7):621-31.

Lonial S. et al. (2017). Phase 3 ELOQUENT-2 Study: Extended 4-Year Follow-Up of Elotuzumab Plus Lenalidomide/Dexamethasone (ELd) vs Id in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) ASCO Poster presentation Abstract 8028

Majithia N, Rajkumar SV et al. (2016) Early relapse following initial therapy for multiple myeloma predicts poor outcomes in the era of novel agents. *Leukemia.*;30(11):2208-2213

McCarthy PL, Holstein SA, et al. (2017) Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2017 Oct 10;35(29):3279-3289

Moreau P, San Miguel J, et al. (2017) Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.*;28(suppl_4):iv52-iv61

Nijhof IS, Franssen LE, et al. (2016) Phase 1/2 study of lenalidomide combined with low-dose cyclophosphamide and prednisone in lenalidomide-refractory multiple myeloma. *Blood* ;128(19):2297-2306

Raab MS, Cavo M, et al. (2016) Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *Br J Haematol.*;175(1):66-76

Sonneveld P, Broijl A. (2016) Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica*;101(4):396-406.

Stewart AK, Rajkumar SV, et al. (2015) Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* ;372(2):142-52

10. SELECTION OF DOSE AND DOSING SCHEDULE

This section addresses the request from the Medicines Council regarding other considerations - selection of dose and dosing schedule.

A number of different assumptions are underlying the selection of a dosing schedule of 28 days treatment during a 28 days cycle in contrast to the currently known lenalidomide treatment schedule of 21 days on treatment and 7 days off treatment in cycles of 28 days.

- The studies supporting maintenance label were started in 2005/2006, and at the time there was less experience with lenalidomide and a continuous dosing for maintenance seemed conceptually the most appropriate.
- Results from the GIMEMA and the MYELOMA XI studies, which both used the 21/28 dosing schedule suggest that the efficacy is maintained, and cycle length is still defined in both as being 28-day cycle.
- The more important consideration is to treat the myeloma disease continuously and applying such a strategy has demonstrated to significantly prolong the disease-free period.

1) When the IFM 2005-02 and CALGB 100104 studies were initiated, no international studies had been performed using lenalidomide as a maintenance treatment and lenalidomide was not yet approved in the US and Europe for any indication. Only the lenalidomide Phase 1-2 studies had been completed (Richardson, 2002). Daily dosing for a maintenance treatment had been previously investigated with thalidomide (daily administration of doses ranging from 50 to 400mg). Although the efficacy of thalidomide maintenance therapy in prolonging response after high-dose therapy/ASCT has been demonstrated, long-term use of thalidomide is hindered by a high incidence of severe neuropathy. [Attal et al. 2006; Barlogie et al. 2008; Spencer et al. 2009]

Maintenance therapy is administered long-term with the objective of prolonging response duration, PFS, and, ultimately, OS, while keeping toxicity minimal. [Moreau et al. 2015] An optimal agent for maintaining response should be effective, well-tolerated with manageable toxicities, simple to administer, and feasible for long-term administration. [McCarthy 2012; Moreau et al. 2015]

2) Whilst the IFM 2005-02 and CALGB 100104 studies were conducted with 28/28-day dosing cycle and were the primary studies forming the basis for the label, the GIMEMA study was conducted with a 21/28 day dosing and formed the supportive evidence in the regulatory submission towards the maintenance label. In all 3 studies, the cycle length was still defined as being of 28 days. The Myeloma XI study is another large study where a total of 2,042 patients were

randomized to a maintenance treatment with lenalidomide at a 21/28-day dosing schedule or no maintenance.

In all four studies, the efficacy of lenalidomide maintenance treatment was consistent.

Study	Drug 1	Drug 2	PFS		OS
			HR (95% CI)		HR (95% CI)
CALGB [EPAR]	Len	Placebo	0.61 0.76)	(0.48,	0.61 (0.46, 0.81)
IFM 2005-02 [EPAR]	Len	Placebo	0.57 0.68)	(0.47,	0.90 (0.72, 1.13)
GIMEMA-RV-MM [EPAR]	Len	Placebo	0.47 0.65)	(0.33,	0.64 (0.34, 1.15)
Myeloma XI [Jackson 2017]	Len	Placebo	0.47 0.60)	(0.38,	-

3) MM remains an incurable disease and patients invariably relapse with a risk of developing more resistant clones. Thus, treating continuously to maintain a suppression of clonal evolution and prolong the disease-free time is a clinical high priority. Maintenance therapy is administered long-term with the objective of prolonging response duration, PFS, and, ultimately, OS, while keeping toxicity minimal. [Moreau et al. 2015] An optimal agent for maintaining response should be effective, well-tolerated with manageable toxicities, simple to administer, and feasible for long-term administration. [McCarthy 2012; Moreau et al. 2015] Lenalidomide is the only continuous treatment approved for use in the maintenance setting post-ASCT and meets an important unmet need.

10.1. References

- Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. (2006) Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* ;108:3289-94.
- Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. (2012) Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.*;366(19):1782-91.
- Barlogie B, Pineda-Roman M, van Rhee F, et al (2008) Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. *Blood* 112, 3115-3121.
- Jackson et al. Lenalidomide Induction and Maintenance Therapy for Transplant Eligible Myeloma Patients: Results of the MYELOMA XI study. *American Society of Clinical Oncology* May 2017(abstract 8009)
- McCarthy PL (2013) Part I: the role of maintenance therapy in patients with multiple myeloma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *J Natl Compr Canc Netw.*;11(1):35-42.

McCarthy PL1, Owzar K, Hofmeister CC, et al. (2012) Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.*;366(19):1770-81.

Moreau P, Attal M, Facon T (2015) Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood* 125:3076-3084

Revlimid (lenalidomide) Summary of Product Characteristics. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf.

Richardson P, Jagannath S, Schlossman R, et al. (2002) A multicenter, randomized, phase II study to evaluate the efficacy and safety of two CC-5013 dose regimens when used alone or in combination with dexamethasone for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma (MM). *Blood* ;100:104a-105a: Abstract #386.

Spencer A, Prince HM, Roberts AW, et al. (2009) Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *Journal of Clinical Oncology* 27, 1788-1793.

11. LITERATURE SEARCH

11.1. Search protocol

The literature search was performed in accordance with the guidance in the Medicines Council protocol for evaluation of the clinical added value of lenalidomide as maintenance treatment for patients with multiple myeloma, version 1, dated 19th October 2017 and the supplementary request from the secretariat.

11.2. Criteria for search and selection of publications

The search string is based on the PICO defined by the Medicines Council:

11.3. Databases searched

The search has been conducted in MEDLINE (via PubMed) and CENTRAL (via COCHRANE library).

11.4. Date of search:

The search was conducted on 10. November 2017.

11.5. Search methodology

Both indexed (MeSH) and free text search was applied.

11.6. Detailed search description

Uniform searches were applied in both MEDLINE and CENTRAL with the following search strings

PubMed

#1	"Multiple Myeloma"[mh]
#2	myeloma*[tiab] OR ndmm*[tiab] OR (kahler*[tiab] AND disease*[tiab])
#3	#1 OR #2
#4	"Maintenance Chemotherapy"[mh]
#5	maintenance*[tiab] OR asct*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR mono-therap*[tiab]
#6	#4 OR #5
#7	"Stem Cell Transplantation"[mh]
#8	transplant*[tiab]
#9	#7 OR #8
#10	#3 AND #6 AND #9
#11	"lenalidomide"[nm]
#12	lenalidomid*[tiab] OR revlimid*[tiab] OR revimid*[tiab] OR cc-5013*[tiab] OR cc5013*[tiab]

#13	#11 OR #12
#14	#10 AND #13
#15	"Animals"[mh] NOT "Humans"[mh]
#16	#14 NOT #15

Result: **315 references** (10. November 2017)

Enkeltsøgestreng anvendt i PubMed:

```
((("Multiple Myeloma"[mh] OR myeloma*[tiab] OR ndmm*[tiab] OR
(kahler*[tiab] AND disease*[tiab])) AND ("Maintenance Chemotherapy"[mh]
OR maintenance*[tiab] OR asct*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR mono-
therap*[tiab]) AND ("Stem Cell Transplantation"[mh] OR
transplant*[tiab])) AND ("lenalidomide"[nm] OR lenalidomid*[tiab] OR
revlimid*[tiab] OR revimid*[tiab] OR cc-5013*[tiab] OR cc5013*[tiab]))
NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh]))
```

Result: **315 references** (10. November 2017)

CENTRAL

#1	[mh "Multiple Myeloma"]
#2	myeloma* or ndmm* or (kahler* near/3 disease*)
#3	#1 or #2
#4	[mh "Maintenance Chemotherapy"]
#5	maintenance* or asct* or monotherap* or mono-therap*
#6	#4 or #5
#7	[mh "Stem Cell Transplantation"]
#8	transplant*
#9	#7 or #8
#10	#3 and #6 and #9
#11	lenalidomid* or revlimid* or revimid* or cc-5013* or cc5013*
#12	#10 and #11

Result: **196 references** (10. November 2017)

11.7. Search results

The search returned 511 records in total; the search in CENTRAL returned 196 records, whilst the search in MEDLINE returned 315 records.

11.8. Literature selection

The initial review identified 35 duplicate records, leading to 476 unique records.

Through review based on title and abstract 465 publications were excluded. The 11 remaining publications were reviewed in full text.

Five of the 11 publications were excluded as they did not meet one or more of the PICO's.

Attal M, et al. Autologous transplantation for multiple myeloma in the ERA of new drugs: a phase III study of the intergroupe francophone du myelome (IFM/DFCI 2009 trial), Blood.; 2015, 126(23): 391.

Attal M et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. N Engl J Med; 2017, 376(14): 1311-1320

Gay F et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. The lancet. Oncology; 2015, 16(16): 1617-1629

Moreau P et al. Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial: results of the IMAJEM Study. Journal of clinical oncology; 2017, 35(25): 2911-2918

Jones JR et al. Second malignancies in the context of lenalidomide treatment: an analysis of 2732 myeloma patients enrolled to the Myeloma XI trial. Blood Cancer J. 2016 Dec 9;6(12):e506. doi: 10.1038/bcj.2016.114. PubMed PMID: 27935580; PubMed Central PMCID: PMC5223149.

One of the 11 publications presented data from the pivotal studies, but did not meet the defined PICO why it was excluded:

Dunavin NC et al. Early versus delayed autologous stem cell transplant in patients receiving novel therapies for multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 2013 Aug;54(8):1658-64.

The reasons for exclusion were (see also the PRISMA-diagram in appendix)

Type	Number
Abstract/conference paper	138
Full text articles	
- Review articles, guidelines et al. non-RCT etc.	309
- RCT, but outside PICO	18
Excluded during full text review (see below)	6

Excluded in total	471
-------------------	-----

11.9. Identified publications

The five remaining publications present data from the three pivotal studies (CALBG, IFM, GIMEMA) and are within the PICO.

One of the publications (McCarthy 2017) is a meta-analysis, where the author has had full access to a renewed analysis of the data at patient level with a longer follow-up time for all three pivotal studies. Thus, this publication contains additional data and analyses beyond the primary study publications and is therefore included.

Data from CALBG

McCarthy, P.L., et al., *Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med, 2012. 366(19): p. 1770-81*

Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, et al. *Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet Haematology. 2017;4(9):e431-e442.*

Data from IFM

Attal, M., et al., *Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med, 2012. 366(19): p. 1782-91*

Data from GIMEMA

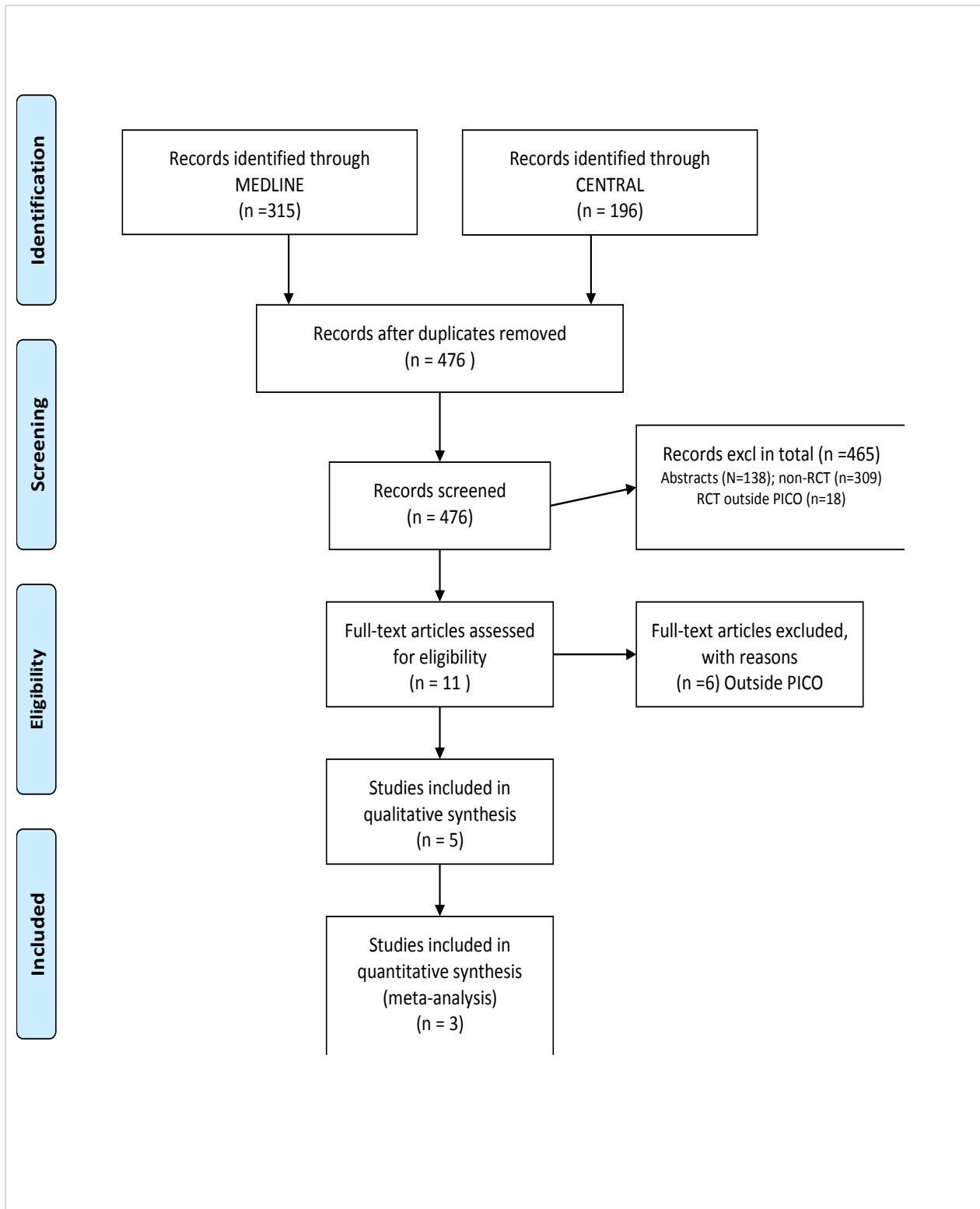
Palumbo, A., et al., *Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. N Engl J Med, 2014. 371(10): p. 895-905*

Meta-analysis of CALBG, IFM and GIMEMA

McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. *Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017: Jco2017726679*

11.10. PRISMA diagram

The PRISMA diagram shows the process for exclusion of search records.



12. APPENDIX A – STUDY DESCRIPTIONS

The data in this document is based on the European Medicines Agency EPAR and the three RCTs that supported the approval of lenalidomide in the maintenance indication.

CALBG (NCT00114101), Lenalidomide in Treating Patients With Multiple Myeloma Undergoing Autologous Stem Cell Transplant (Cancer and Leukemia Group B [CALGB] 100104);

IFM (NCT00430365); Maintenance Therapy Using Lenalidomide in Myeloma, (Intergroupe Francophone du Myeloma [IFM] 2005-02).

GIMEMA (NCT00551928); Lenalidomide Melphalan and Prednisone Versus High-Dose Melphalan in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients (MPR versus MEL200), (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto [GIMEMA] RV-MM-PI-209);

a) CALBG

CALGB study 100104 was a phase 3, randomised, double-blind, placebo controlled trial to determine whether lenalidomide long-term treatment would prolong the time to disease progression in patients with MM with a prior induction regimen and ASCT. The study was conducted in 47 centres in the US between 2005 and 2009 and included 460 patients with MM, randomised to lenalidomide (n=231) or placebo (n=229), with a median follow-up of 81.6 months, as of February 01, 2016. The study was powered for a primary endpoint of time to progression (TTP); however, the definition of TTP is equivalent to PFS, defined as time to progressive disease or death from any cause after transplantation and will be referred to as PFS for the remainder of this document. Response and progression were defined according to criteria set out by the International Myeloma Working Group (IMWG). The study was not powered to evaluate OS but was included as a secondary endpoint in this study. Of note, there was a significant ($p < 0.01$) imbalance between the treatment arms in the distribution of the International Staging System (ISS) stage categories at diagnosis favouring the placebo arm which could potentially bias outcomes in favour of placebo (Stage I: 26.8% for lenalidomide versus 37.1% for placebo; Stage II: 25.1% versus 20.1%, respectively; and Stage III: 16.9% versus 15.3%, respectively). [McCarthy 2012]

IFM

The Intergroupe Francophone du Myelome (IFM) study 2005-02 was a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial conducted at 77 centres in France, Belgium, and Switzerland. Patients aged >65 years were enrolled between 2006 and 2008 and median follow-up at February 01, 2016 cut-off was 96.7 months. Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either consolidation treatment with lenalidomide (21 days of a 28-day cycle, for two cycles) followed by

12 November 2017 p.46 of 47

maintenance treatment until progression with lenalidomide (10mg 28 days of a 28-day cycle for the first three months, followed by an increase to 15mg if tolerated), or the same consolidation treatment with lenalidomide followed by maintenance with placebo. The primary endpoint was PFS; secondary endpoints included response rate, event-free survival and OS. Treatment responses and disease progression were assessed according to the International Uniform Response Criteria for MM. [Attal 2012]

GIMEMA

The Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) study was a phase 3, randomised, open-label trial with a 2-by-2 factorial design. The study was conducted at 64 centres in Italy and Israel and patients were recruited between 2007 and 2009, with a median follow-up of 62.5 months. There were two randomisation phases in this study. First, patients were randomised to high-dose melphalan plus ASCT or melphalan-prednisone-lenalidomide (MPR). Secondly, following their initial treatment, patients were randomly assigned to receive lenalidomide maintenance treatment or no maintenance resulting in four treatment groups; high-dose melphalan plus ASCT plus lenalidomide maintenance, high-dose melphalan plus ASCT plus no maintenance, MPR plus lenalidomide maintenance and MPR plus no maintenance. During randomisation, 273 patients were assigned to high-dose melphalan plus ASCT or melphalan-prednisone-lenalidomide (MPR) consolidation treatment after induction, while 251 patients were assigned to lenalidomide maintenance treatment until progression or no maintenance treatment. The primary endpoint was PFS, calculated as time from enrolment until the date of disease progression, death from any cause during treatment, or data censoring at the last date on which the patients was known to be free of disease progression, while secondary endpoints included OS, overall response rate (ORR), the time to a response and safety. OS was calculated until the date of either death from any cause or data censoring at the last date in which the patient was known to be alive. Response was assessed with the use of the International Uniform Response Criteria for MM. [Palumbo 2014]

Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. The New England journal of medicine. 2012;366(19):1782-1791

McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. The New England journal of medicine. 2012;366(19):1770-1781.

Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. The New England journal of medicine. 2014;371(10):895-905.

- - 0 - -

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling til patienter med knoglemarvskræft (myelomatose)

Handelsnavn	Revlimid
Generisk navn	Lenalidomid
Firma	Celgene
ATC-kode	L04AX04
Virkningsmekanisme	Lenalidomid er en thalidomidanalog med immunmodulerende, antiangiogenetisk og antineoplastisk virkning.
Administration/dosis	Den anbefalede startdosis er 10 mg oralt én gang dagligt kontinuerligt (på dag 1-28 i gentagne cyklusser af 28-dages varighed) til sygdomsprogression eller intolerans. Efter 3 cyklusser med lenalidomidvedligeholdelsesbehandling kan dosis øges til 15 mg oralt én gang dagligt, hvis dette tolereres.
Godkendt EMA-indikation	Revlimid som monoterapi er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret knoglemarvskræft hos voksne patienter, der har gennemgået autolog stamcelletransplantation.
Godkendelsesdato	19.10.2017
Offentliggørelsesdato	19.10.2017
Dokumentnummer	8418
Versionsnummer	1.0

Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Fagudvalget vedrørende knoglemarvskræft (myelomatose)

Udpeget af

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

Medicinrådets sekretariat

<p>Projekt- og metodeansvarlig Karen Kleberg Hansen</p> <p>Projektgruppe Heidi Møller Johnsen Ehm Andersson Galijatovic Gedske Thomsen Louise Klokke Madsen</p>	Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø
<p>Fagudvalgs koordinator Anette Pultera Nielsen</p>	

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund.....	5
2.1	Beskrivelse af sygdommen	5
2.2	Behandling af myelomatose	6
2.3	Lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling.....	7
3	Klinisk spørgsmål	7
3.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder lenalidomid sammenlignet med placebo som vedligeholdelsesbehandling til nyligt diagnosticerede patienter med myelomatose, som har gennemgået behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte?	7
3.2	Valg af effektmål.....	8
3.1	Øvrige overvejelser.....	10
4	Litteratursøgning	11
4.1	Databaser for søgningen	11
4.2	Søgetermer	11
4.3	Udvælgelse af litteratur.....	12
4.4	Kriterier for udvælgelse af litteratur	12
5	Databehandling/analyse.....	12
6	Referencer	13

Forkortelser

ARR	Absolut risiko reduktion
CI	Konfidensinterval
CRAB	Hypercalcæmi, nyrepåvirkning, anæmi og knogleforandringer
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European public assessment report
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System
HDT	Højdosis kemoterapi med stamcellestøtte
HR	Hazard ratio
IMWG	International Myeloma Working Group
OR	Odds ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival (overlevelse)
PET/CT	Positron emission tomografi/computed tomografi
PFS	Progression free survival (progressionsfri overlevelse)
QLQ-C30	Quality of life questionnaire
RR	Relativ risiko
SMD	Standardized mean difference
SPM	Sekundær primær malignitet
TTNT	Time to next treatment (tid til næste behandling)

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling med henblik på generel ibrugtagning til patienter med knoglemarvskræft (myelomatose), som har gennemgået autolog stamcelletransplantation. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende lenalidomid modtaget 15.09.17.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol skal besvares med en sammenlignende analyse mellem lenalidomid og placebo af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

2 Baggrund

2.1 Beskrivelse af sygdommen

Klinisk manifestation og præsentation

Myelomatose er en ikkehelbredelig, men behandlingsfølsom kræftsygdom, som skyldes proliferation af maligne plasmaceller i knoglemarven. Patienten kan opleve symptomer på anæmi med f.eks. træthed og åndenød samt øget infektionstendens på grund af nedsat knoglemarvsfunktion. Hos størstedelen af patienterne ses osteolytiske knogleforandringer eller ryghvirvelsammenfald, da de maligne plasmaceller påvirker knogleremodelleringen med øget osteoklastaktivitet og reduceret osteoblastaktivitet. Knoglenedbrydelsen fører til øget risiko for knoglebrud, knoglesmerter og hypercalcæmi [1].

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

Diagnostik

Myelomatose diagnosticeres på baggrund af fund ved knoglemarvsundersøgelse, PET/CT, evt. histologisk biopsi fra påvist tumor (plasmacytom eller myelom), samt undersøgelse for M-komponent i serum og urin. De diagnostiske kriterier, som anvendes i Danmark, er anbefalet af International Myeloma Working Group (IMWG) [2].

Prævalens og incidens

Myelomatose er den næsthøypigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark, hvor i alt ca. 1.800 patienter estimeres at leve med sygdommen. Der diagnosticeres nu ca. 450 nye patienter om året i Danmark, og medianalder ved diagnose er ca. 71 år. Ved diagnostetidspunktet har 25 % af patienterne asymptomatisk ikkebehandlingskrævende myelomatose, såkaldt smoldering myelomatose. Ca. 330 patienter diagnosticeres således årligt med behandlingskrævende sygdom [3]. Incidensen stiger med alderen. Myelomatose forekommer lidt hyppigere hos mænd end hos kvinder, men kønsratioen er tæt på 1.

Prævalensen af myelomatose er stigende på grund af befolkningens stigende middellevetid samt forbedrede behandlingsmuligheder gennem de seneste to årtier. Den forbedrede prognose skyldes indførelsen af højdosis kemoterapi med stamcellestøtte i begyndelsen af 1990'erne, den efterfølgende introduktion af behandling med thalidomid, bortezomib og lenalidomid, samt en forbedret understøttende behandling i form af knoglestyrkende lægemidler. Gennem de senere år er en række nye lægemidler desuden kommet på markedet i form af elotuzumab, ixazomib, carfilzomib, pomalidomid og daratumumab. Patienter, der ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, som især udgøres af populationen over 70 år, og som inkluderer de allerældste patienter, overlever median ca. 3 år med de hidtidige behandlingsmuligheder, mens overlevelsen er øget til ca. 7 år for patienter, der behandles med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte [3].

Behandlingskriterier

Behandling af myelomatose påbegyndes ikke nødvendigvis på diagnosetidspunktet. Hvorvidt der er behandlingsindikation vurderes på baggrund af, om sygdommen er symptomatisk med tegn på skadelig organpåvirkning (jf. CRAB-kriterier, dvs. hypercalcæmi, nyrepåvirkning, anæmi og knogleforandringer).

Cirka 20 % af patienterne udviser ingen symptomer ved diagnosetidspunktet. På nuværende tidspunkt er der ikke evidens for, at disse patienters prognose bedres ved opstart af medicinsk behandling. Derfor følges asymptomatiske patienter uden behandling frem til veldefinerede tegn på sygdomsaktivitet. De resterende patienter vil være behandlingskrævende på diagnosetidspunktet [1].

2.2 Behandling af myelomatose

Behandlingen af myelomatose varetages af de hæmatologiske afdelinger og består overvejende af medicinsk behandling. Selvom sygdommen er uhelbredelig, opnås symptomfrie remissioner hos mange patienter. Det overordnede behandlingsmål er således at opnå længst mulig overlevelse med færrest mulige bivirkninger samt længerevarende behandlingsfri perioder.

Ved første behandling træffes behandlingsvalg ud fra patientens almentilstand og komorbiditet. Primærbehandling til myelomatosepatienter yngre end 65-70 år og uden betydende komorbiditet er højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. Denne subgruppe udgør årligt ca. 100 patienter. Den mediane progressionsfrie overlevelse (PFS) for disse patienter er 32 måneder [3]. En mindre andel af patienterne har langvarig remission. Ca. 20 % er i fortsat remission efter 6 år [3].

Andelen af patienter, der ikke kandiderer til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, udgør ca. 220 patienter årligt. Størstedelen af disse patienter får behandling med melphalan + prednisolon + bortezomib eller lenalidomid + dexamethason.

Når en patient, der tidligere er behandlet med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, igen oplever sygdomsaktivitet, vurderes det, om responset efter den første behandling har været tilstrækkelig langvarigt til, at samme behandling kan gentages (bør være mindst 18-måneders respons). For patienter behandlet med melphalan + prednisolon + bortezomib kan behandlingen gentages, såfremt der er gået mere end 12 måneder fra afsluttet behandling [1].

Såfremt den initiale behandling ikke gentages, findes en lang række andre medicinske behandlingsalternativer, som vil kunne anvendes.

Hvis patienten oplever sygdomsprogression under eller indenfor 60 dage efter endt behandlingsforløb, betragtes patienten som refraktær overfor den pågældende behandling, mens betegnelsen relaps anvendes ved sygdomsprogression mere end 60 dage efter afsluttet behandling. Det er karakteristisk for

myelomatose, at der kan udvikles refraktæritet overfor de anvendte lægemidler i løbet af et sygdomsforløb [1].

2.3 Lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling

Lenalidomid er et centralt lægemiddel i behandlingen af myelomatose, idet lægemidlet, siden det blev godkendt i 2007, har indgået i en lang række kombinationsbehandlinger til behandling af myelomatose. I disse kombinationsbehandlinger er standarddosering af lenalidomid 25 mg dag 1-21, efterfulgt af 7 dages pause, hvorefter behandlingen gentages. Denne dosering fortsættes til progression eller ønske om behandlingsophør [4].

Lenalidomid som monoterapi er som det første EMA-godkendte lægemiddel til vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret myelomatose hos voksne patienter, der har gennemgået højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. Der er derfor ikke nogen gældende standardbehandling, der anvendes i perioden efter højdosis kemoterapi med stamcellestøtte indtil første relaps. Den anbefalede startdosis af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling er 10 mg oralt én gang dagligt kontinuerligt (på dag 1-28 i gentagne cyklusser af 28 dages varighed). Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller intolerans. Efter 3 cyklusser med lenalidomid vedligeholdelsesbehandling kan dosis øges til 15 mg oralt én gang dagligt, hvis dette tolereres.

Lenalidomid blev godkendt som vedligeholdelsesbehandling i februar 2017 og markedsføres som hårde kapsler i styrkerne 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg og 25 mg [4].

3 Klinisk spørgsmål

Nedenfor beskrives det kliniske spørgsmål, som danner grundlag for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling til patienter med myelomatose efter højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.

3.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder lenalidomid sammenlignet med placebo som vedligeholdelsesbehandling til nyligt diagnosticerede patienter med myelomatose, som har gennemgået behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte?

Population

Nyligt diagnosticerede patienter med myelomatose, som har modtaget behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.

Intervention

Lenalidomid i monoterapi, 10 mg dagligt dag 1-28 i cyklusser a 28 dage. Hvis patienten tåler det, kan dosis opjusteres til 15 mg dagligt efter tre cyklusser. Behandlingen fortsættes til sygdomsprogression eller intolerans.

Komparator

Der findes ingen anden godkendt vedligeholdelsesbehandling. Komparator er derfor placebo.

3.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori.

For alle effektmål ønskes data for både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningsskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål. Begrundelser for de valgte effektmål kan ses i tabellen nedenfor:

Effektmål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)	Kategori
Overlevelse (OS)	Kritisk	Median OS i antal måneder	Forskel på 6 måneder mellem grupperne	Overlevelse
Behandlingsophør pga. bivirkninger (adverse events)	Kritisk	Andel patienter som ophører med behandling i studierne på grund af bivirkninger (adverse events)	Forskel på 10 procentpoint mellem grupperne	Alvorlige symptomer og bivirkninger
Livskvalitet	Vigtig	Antal pointændring over tid målt med EORTC QLQ-C30	Forskel på 10 point mellem grupperne	Livskvalitet
Bivirkninger	Vigtigt	Kvalitativ gennemgang af rapporterede bivirkninger	Ikke relevant	Alvorlige symptomer og bivirkninger

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 en af de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

3.2.1 Kritiske effektmål

Overlevelse

Overlevelse (Overall survival, OS) er et præcist effektmål, der belyser patientens levetid efter en fast opfølgningstid eller som en median overlevelse. Overlevelse defineres som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død uanset årsag. Behandlingsmålet ved myelomatose er at sikre længst mulig overlevelse under hensyntagen til patientens livskvalitet, og overlevelse er derfor et kritisk effektmål. Den mediane overlevelse hos patienter, der behandles med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, er ca. 7 år [3]. Fagudvalget vurderer desuden, at patienter har en præference for at kunne opnå behandlingsfrihed. Idet anvendelsen af vedligeholdelsesbehandling medfører vedvarende behandling, vurderer fagudvalget, at behandlingen skal medføre en betydelig gevinst i form af overlevelse. Fagudvalget har derfor vurderet, at den mindste klinisk relevante forskel i median overlevelse er 6 måneder.

Behandlingsophør grundet bivirkninger

Behandlingsophør grundet bivirkninger vurderes at være et kritisk effektmål, som udtrykker hvor godt behandlingen tolereres. Det er særlig vigtigt i denne sammenhæng, fordi behandlingen gives kontinuerligt til sygdomsprogression, hvorfor bivirkninger og deres håndterbarhed kan have stor betydning for patienternes livskvalitet. Formålet med vedligeholdelsesbehandling er at forlænge effekten af højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. Det forventes, at daglig kemoterapi i sammenligning med ingen behandling vil medføre uacceptable bivirkninger hos en del af patienterne. Et vist frafald er derfor både forventeligt og acceptabelt for en potentielt livsforlængende behandling, hvor alternativet er ingen behandling. Medfører behandlingen en betydelig overlevelsesgevinst, finder fagudvalget det derfor

acceptabelt, at op mod 1 ud af 10 patienter må ophøre behandling grundet bivirkninger, uden at dette får negativ indflydelse på den samlede kliniske merværdi.

3.2.2 Vigtige effektmål

Livskvalitet

Livskvalitet er et kritisk effektmål i vurderingen af behandling af myelomatose, fordi sygdommen manifesterer sig ved en række symptomer, som direkte påvirker patientens livskvalitet. Desuden findes endnu ingen kurative behandlingsformer, og en række af lægemidlerne gives kontinuerligt indtil relaps. Målinger af livskvalitet vil dermed også udtrykke, om patienten oplever, at eventuelle bivirkninger eller behov for ambulant behandling har betydende indflydelse på livskvaliteten. Det hyppigst anvendte redskab til vurdering af livskvalitet indenfor kliniske studier af myelomatose er det cancerspecifikke EORTC QLQ-C30-skema. Redskabet indeholder fem funktionelle skalaer, tre symptomskaaler, 6 enkeltsymptomer samt en overordnet status for helbred og livskvalitet [6,7]. Der findes ikke et valideret mål for mindste betydende forskel for dette måleredskab. Det er undersøgt, hvor stor en ændring på skalaen der i gennemsnit blev opfattet som en ændring i livskvalitet blandt patienter med myelomatose [8]. Et studie viste, at de patienter, som oplevede en forbedring i livskvalitet, i gennemsnit havde en ændring på + 7,6 point, mens en forværring af livskvalitet var forbundet med en gennemsnitlig ændring på - 12,1 point [9]. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at en forskel på mindst 10 point er klinisk relevant.

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

Bivirkninger

Fagudvalget ønsker som supplement til effektmålet *behandlingsophør grundet bivirkninger* en kvalitativ gennemgang af alle bivirkninger af enhver grad, der er rapporteret i de kliniske studier, hvor lenalidomid er undersøgt som vedligeholdelsesbehandling i den ansøgte dosis. Fagudvalget vil ud fra denne gennemgang vurdere håndterbarhed og tyngde af bivirkningsprofilen. Der bør i gennemgangen lægges særlig vægt på udviklingen af sekundær primær malignitet (SPM), herunder deres type og alvorlighed. Den kvalitative gennemgang vil bidrage til kategoriseringen af den kliniske merværdi.

3.2.3 Mindre vigtige effektmål

Samlet responsrate (ORR)

Samlet responsrate (ORR) er defineret som andelen af patienter, der opnår respons på behandlingen svarende til partielt respons eller bedre (respons defineret ved IMWG-kriterier) [2]. Dybden og varigheden af respons på behandling er vist at være associeret med forlænget PFS og OS [10]. Fagudvalget vurderer, at respons på behandling er en vigtig klinisk parameter til vurdering af, om den enkelte patient bør fortsætte et igangværende behandlingsforløb. Ved vurdering af lægemidlers samlede effekt betragtes ORR dog som en surrogatmarkør for PFS og OS. Det forventes, at der foreligger modne data for PFS og/eller OS for det omhandlede lægemiddel, hvorfor fagudvalget anser ORR som et mindre vigtigt effektmål i denne sammenhæng. Desuden vurderes effektmålet mindre relevant for vurderingen af en vedligeholdelsesbehandling, idet patienterne formentlig allerede ved opstart har enten partiel eller komplet respons.

Progressionsfri overlevelse

PFS defineres som tiden fra randomisering til progression eller død, hvor progression bestemmes efter det standardiserede responskriterie [2]. PFS er i en metaanalyse vist at korrelere med overlevelse indenfor

behandling af myelomatose [5]. På baggrund af ansøgers foreløbige ansøgning forventes modne overlevelseshdata, hvorfor PFS vurderes at være mindre vigtigt.

Tid til næste behandling (TTNT)

Tid til næste behandling kan enten defineres som tid fra endt primær behandling til opstart af næste behandling eller som tid fra randomisering eller opstart af første behandling til opstart af næste behandling [11,12]. Effektmålets validitet på tværs af studier er derfor påvirket af inkonsistent definition. Fagudvalget mener, at TTNT kan være et relevant effektmål, som indeholder information om symptomatisk sygdomsaktivitet, og som bedre end PFS kan udtrykke patienters mulighed for at opnå behandlingsfrie perioder, som er vigtige aspekter for patienten. Da lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling anvendes kontinuerligt til progression, vil både TTNT og PFS dog ikke være udtryk for egentlige behandlingsfrie perioder. En forudsætning for at sammenligne data for TTNT er, at der er klare kriterier for, hvornår patienter bør modtage behandling. Den kliniske praksis vedrørende kriterier for opstart af behandling forventes at være så variabel på tværs af centre, at data for TTNT fra de kliniske studier vil være for indirekte til at kunne anvendes ved vurderingen. Baseret på fagudvalgets kendskab til litteraturen forventes dette effektmål desuden at være inkonsistent rapporteret i de kliniske studier. Fagudvalget vurderer derfor, at effektmålet er mindre vigtigt.

Udvikling af sekundær primær malignitet (SPM)

Udvikling af SPM er en velkendt senfølge ved anvendelse af lenalidomid og andre kemoterapier. Forekomsten af denne senfølge vurderes at være lav og de sekundære primære maligniteter er i denne forbindelse typisk mulige at behandle. Risikoen for, at patienterne oplever progression, vurderes at være større end risikoen for at udvikle SPM. Det vurderes derfor, at effektmålet er mindre vigtigt ved vurdering af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling. Forekomsten, herunder type og alvorlighed af SPM, vil blive vurderet kvalitativt ved den øvrige gennemgang af bivirkninger.

Progressionsfri overlevelse efter næste behandling (PFS2)

PFS2 er defineret som tid fra randomisering til objektiv tumorprogression på næste linje behandling eller død uanset årsag. Af EMA omtales dette effektmål som relevant ved introduktion af nye behandlingskoncepter, f.eks. vedligeholdelsesbehandling, i tilfælde, hvor der ikke kan foretages en vurdering baseret på OS. Det er angivet i den foreløbige ansøgning, at der er publiceret data vedrørende OS for lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling, hvorfor PFS2 vurderes at være mindre vigtigt.

3.1 Øvrige overvejelser

3.1.1 Risiko for refraktæritet

Fagudvalget udtrykker bekymring for anvendelse af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling, idet lenalidomid udgør en vigtig terapeutisk komponent i en række behandlingsmuligheder til myelomatose. Eventuel udvikling af refraktæritet overfor lenalidomid i forbindelse med vedligeholdelsesbehandling vil betyde, at patienten ikke vil være kandidat til den række af behandlingsmuligheder i næste behandlingslinje, hvori lenalidomid indgår. Fagudvalget ønsker derfor, at ansøger adresserer risikoen for at udvikle refraktæritet overfor lenalidomid i forbindelse med vedligeholdelsesbehandling. Redegørelsen bør så vidt muligt underbygges af data. Fagudvalget vil i vurderingen af den kliniske merværdi inddrage risikoen for refraktæritet.

3.1.2 Dosering ved anvendelse som vedligeholdelsesbehandling

Ved anvendelse af lenalidomid i kombinationsbehandlinger er standarddosering af lenalidomid 25 mg dag 1-21 efterfulgt af 7-dages pause, hvorefter behandlingen gentages. Fagudvalget ønsker, at ansøger

adresserer rationale for ikke at indlægge 7-dages behandlingspause pr. cyklus, ved anvendelse af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling.

4 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede studier (fuldtekstartikler) og data fra EMAs European public assessment report (EPAR). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser og kunne besvare de kliniske spørgsmål. Upublicerede data og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en reel sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, som hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør disse i ansøgningsskemaet og i vurderingsrapporten vedrørende klinisk merværdi.

4.1 Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library). Derudover skal EMAs EPAR konsulteres for det aktuelle lægemiddel.

4.2 Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen. Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel <ul style="list-style-type: none">• Lenalidomid• Revlimid <p><i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p> <p><i>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med OR</i></p>	<i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i>	Indikation <ul style="list-style-type: none">• Myelomatose• Vedligeholdelse (maintenance)/monoterapi <p><i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>
Komparator <ul style="list-style-type: none">• Da komparator er placebo, bør søgningen ikke inkludere søgetermer herfor		

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

4.3 Udvalgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal artiklens fuldtekst vurderes.

4.4 Kriterier for udvælgelse af litteratur

Studier ekskluderes på baggrund af de PICO-beskrivelser, der er angivet under hvert klinisk spørgsmål. Studierne skal rapportere mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål. Hvis der findes randomiserede kontrollerede studier, som kan besvare de kliniske spørgsmål, inkluderes data fra disse. Hvis der ikke findes randomiserede kontrollerede studier, kan data fra ukontrollerede kliniske studier inddrages.

Data kan også ekstraheres fra EMAs EPAR, selvom denne ikke identificeres i litteratursøgningen.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema.

Alle relevante data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevante data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT) og per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal om muligt angives, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR. Hvis der findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt ift. den præspecificerede population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, skal der ikke gøres 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, hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel (OS, PFS, behandlingsophør grundet bivirkninger), skal den relative forskel være basis for de statistiske analyser. Den absolutte forskel skal derefter beregnes, baseret på den estimerede relative forskel for det antagne niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen, som er defineret af fagudvalget, jf. punkt 3.2. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0.5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \cdot 0.5 = 15$ %-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 syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode [13]).

Medicinerådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, skal eventuelle metaanalyser baseres på Standardized Mean Difference (SMD). Den estimerede SMD skal omregnes til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelse i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemetode begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Referencer

1. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2016. 2016;[Danish].
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538–48.
3. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Dansk Myelomatose Database [internet]. [citeret 10. oktober 2017]. Tilgængelig fra: <http://www.myeloma.dk>
4. European Medicines Agency. European Public Assessment Report - SPC - Revlimid. 2017.
5. Cartier S, Zhang B, Rosen VM, Zarotsky V, Bartlett JB, Mukhopadhyay P, et al. Relationship between treatment effects on progression-free survival and overall survival in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of published clinical trial data. *Oncol Res Treat.* 2015;38(3):88–94.
6. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365–76.
7. EORTC Data Center. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 2001.
8. Nielsen LK, Jarden M, Andersen CL, Frederiksen H, Abildgaard N. A systematic review of health-related quality of life in longitudinal studies of myeloma patients. *Eur J Haematol.* 2017;99(1):3–17.
9. Kvam AK, Fayers P, Wisloff F. What changes in health-related quality of life matter to multiple myeloma patients? A prospective study. *Eur J Haematol.* 2010;84(4):345–53.
10. Chanan-Khan AA, Giralt S. Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):2612–24.
11. Rajkumar SV, Harousseau J-L, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Bd. 117, Blood.* Washington, DC; 2011. s. 4691–5.
12. 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.

13. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683–91.