

Baggrund for  
Medicinrådets anbefaling  
vedrørende vedligehol-  
delsesbehandling med  
lenalidomid som mulig  
standardbehandling  
efter højdosis kemoterapi  
med stamcellestøtte til  
patienter med  
nydiagnosticeret  
knoglemarvskræft

### Om Medicinrådet

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

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

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

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

### Om anbefalingen

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om lægemidlets samlede pris er rimelig, når man sammenligner den med lægemidlets værdi for patienterne.

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

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	25. september 2019
Ikrafttrædelsesdato	25. september 2019
Dokumentnummer	58996
Versionsnummer	2.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 25. september 2019

## Indhold

1	Lægemiddelinformationer .....	3
2	Medicinrådets anbefaling.....	3
3	Formål.....	4
4	Baggrund.....	4
4.1	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
5	Medicinrådets vurdering af samlet værdi .....	4
6	Høring.....	4
7	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag .....	4
8	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	6
10	Versionslog.....	7
11	Bilag.....	8

## 1 Lægemiddelinformationer

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.

## 2 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid som mulig standardbehandling til patienter med knoglemarvskræft (myelomatose) efter højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.

Vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid er kategoriseret som havende moderat merværdi. Den nuværende pris er meget høj, men Medicinrådet vurderer, at der er et rimeligt forhold mellem lægemidlets effekt og omkostningerne ved behandlingen.

Medicinrådet anbefaler, at vedligeholdelsesbehandling kun tilbydes patienter, der har modtaget højdosis kemoterapi efter den 1. juni 2019.

Medicinrådet henstiller til, at risikoen for at udvikle refraktæritet skal tages i betragtning.

Medicinrådet anmoder Dansk Myelomatose Studiegruppe (DMSG) om at indsamle data i Dansk Myelomatose Database og at følge brugen og effekten af vedligeholdelsesbehandling.

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

*Hvilken værdi tilbyder lenalidomid sammenlignet med placebo som vedligeholdelsesbehandling til nyligt diagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, som har gennemgået behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte?*

### 3 Formål

Formålet med *Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid som mulig standardbehandling til patienter med knoglemarvskræft efter højdosis kemoterapi med stamcellestøtte* er at skabe gennemsigtighed om det materiale, der ligger til grund for Medicinrådets anbefaling.

### 4 Baggrund

Knoglemarvskræft er en uhelbredelig, livstruende og livsforkortende, men behandlingsfølsom hæmatologisk kræftsygdom.

#### 4.1 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Den 13. marts 2019 besluttede Medicinrådet på eget initiativ at foretage en ny vurdering af lenalidomid vedligeholdelsesbehandling med det formål at inddrage de nyeste data i vurderingsrapporten og skabe større klarhed om beslutningsgrundlaget. Til det formål blev Medicinrådets protokol for vurdering af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling af knoglemarvskræft (myelomatose) version 2.0 udarbejdet. Protokollen blev godkendt den 12. april 2019. Vurderingen af den kliniske merværdi blev godkendt af Medicinrådet den 28. august 2019.

Da sagen er igangsat på initiativ af Medicinrådet, er sagsbehandlingstiden ikke opgjort.

### 5 Medicinrådets vurdering af samlet værdi

Medicinrådet vurderer, at lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling efter højdosis kemoterapi med stamcellestøtte til nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft har en moderat merværdi sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

### 6 Høring

Da sagen er igangsat på initiativ af Medicinrådet, har der ikke været en formel høring vedrørende kategoriseringen. Den virksomhed, der har markedsføringstilladelsen på lægemidlet, har på opfordring indsendt deres kommentarer den 4. september 2019. Disse har ikke givet anledning til ændringer i vurderingsrapporten.

### 7 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

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

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med lenalidomid er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med behandling med placebo. Meromkostningerne drives næsten

udelukkende af lægemiddelomkostningerne til lenalidomid. Medicinrådet vurderer dog, at der er et rimeligt forhold mellem omkostningerne og lægemidlets værdi.

Amgros' beslutningsgrundlag og sundhedsøkonomiske analyse er vedlagt som bilag 1 og 2.

## 8 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

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

## 9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende knoglemarvskræft (myelomatose)

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Ulf Christian Frølund Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Sjælland
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Asta Svirskaite Overlæge	Region Nordjylland
Anja Klostergaard Afdelingslæge	Region Midtjylland
Per Trøllund Pedersen Specialeansvarlig overlæge	Region Syddanmark
Carsten Helleberg Overlæge	Region Hovedstaden
Lisbeth Egeskov Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Lise Heimark Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Anne Kærsgaard Mylin Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Myelomatose Studiegruppe
Jennifer A. F. Andresen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Tonny Studsgaard Pedersen Overlæge, klinisk lektor	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
Sekretariatets arbejdsgruppe: Louise Klokke Madsen (projekt- og metodeansvarlig) Karen Kleberg Hansen (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Jesper Skov Neergaard (informationsspecialist) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

## 10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	25. september 2019	<p>Medicinrådet har på ny behandlet spørgsmålet om anbefaling af lenalidomid vedligeholdelsesbehandling som mulig standardbehandling efter knoglemarvstransplantation med stamcellestøtte til patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft.</p> <p>Dette er sket på baggrund af en ny vurderingsrapport udarbejdet af fagudvalget vedr. knoglemarvskræft samt nye økonomiske analyser fra Amgros.</p>
1.0	30. januar 2019	Godkendt af Medicinrådet.



## 11 Bilag

Bilagsliste:

- Amgros' beslutningsgrundlag
- Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- Høringssvar fra ansøger
- Vurdering af lenalidomid vedligeholdelsesbehandling efter knoglemarvstransplantation med stamcellestøtte til patienter med knoglemarvskræft
- Ansøgers endelige ansøgning
- Protokol for vurdering af lenalidomid vedligeholdelsesbehandling efter knoglemarvstransplantation med stamcellestøtte til patienter med knoglemarvskræft

## Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af lenalidomid (Revlimid) som mulig standardbehandling til vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret knoglemarvskræft (myelomatose) hos voksne patienter, der har gennemgået autolog stamcelletransplantation. Vurderingen er baseret på lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger (baseret på SAIP) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	25-09-2019
Firma	Celgene (ansøger)
Lægemiddel	Lenalidomid (Revlimid)
Indikation	Revlimid som monoterapi er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret knoglemarvskræft (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 lenalidomid (Revlimid) som mulig standardbehandling til vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret knoglemarvskræft (myelomatose) hos voksne patienter, der har gennemgået autolog stamcelletransplantation.

### Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at lenalidomid (Revlimid) sammenlignet med placebo giver **moderat klinisk merværdi**.

Behandling med lenalidomid (Revlimid) er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med placebo til nævnte indikation. Amgros vurderer, at der **ikke** er rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi

for lenalidomid (Revlimid), sammenlignet med placebo. Meromkostninger drives næsten udelukkende af prisen på lenalidomid (Revlimid).

## Andre overvejelser

Amgros har en gældende kontrakt med Celgene om indkøb af lenalidomid (Revlimid), til en SAIP, som er lavere end AIP. Kontrakten løber indtil 31.12.2019.

[Redacted text]

[Redacted text]

## Konklusion for populationen

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' vurdering (baseret på SAIP)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
Revlimid som monoterapi er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret knoglemarvskræft (myelomatose) hos voksne patienter, der har gennemgået autolog stamcelletransplantation	Placebo	Moderat klinisk merværdi	Moderat evidenskvalitet	Ikke rimeligt

## Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

### Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

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

Behandling med lenalidomid (Revlimid) er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med behandling med komparator.

I tabel 2 og Tabel 3 ses de inkrementelle omkostninger for lenalidomid (Revlimid) og placebo.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for lenalidomid (Revlimid) sammenlignet med placebo for P1 er på ca. [REDACTED].

Laves analysen på AIP-niveau er meromkostninger for behandling af lenalidomid (Revlimid) ca. 1,7 mio. DKK for P1 sammenlignet med placebo.

Tabel 2: Resultat af Amgros hovedanalyse for P1 (28/28 dage) sammenlignet med placebo, DKK, SAIP

	Lenalidomid (Revlimid)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemeddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	103.684	26.166	77.518
Bivirkningsrelaterede omkostninger	57.867	30.844	27.023
Patientomkostninger	14.746	3.721	11.025
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for lenalidomid (Revlimid) sammenlignet med placebo for P2 på ca. [REDACTED].

Laves analysen på AIP-niveau er meromkostninger for behandling af lenalidomid (Revlimid) ca. 1,3 mio. DKK for P2 sammenlignet med placebo.

Tabel 3: Resultat af Amgros hovedanalyse for P2 (21/28 dage) sammenlignet med placebo, DKK, SAIP

	Lenalidomid (Revlimid)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemeddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	103.684	26.166	77.518
Bivirkningsrelaterede omkostninger	42.982	30.844	12.138

Patientomkostninger	14.746	3.721	11.025
<b>Totale omkostninger</b>	██████████	██████████	██████████

Hvis efterfølgende behandlingslinjer inkluderes i analysen, reduceres meromkostningerne fra ca. ██████████ DKK til ca. ██████████ DKK for P1 og fra ca. ██████████ DKK til ca. ██████████ DKK for P2. Antagelserne, der ligger til grund for følsomhedsanalyserne, hvor efterfølgende behandlingslinjer inkluderes, er dog forbundet med store usikkerheder.

I disse analyser drives meromkostninger i høj grad af lægemiddelomkostningerne for lenalidomid (Revlimid), samt antagelserne om risikoen for udvikling af refraktæritet overfor lenalidomid (Revlimid).

#### ***Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser***

Amgros vurderer, at anbefaling af lenalidomid (Revlimid) som mulig standardbehandling, vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ██████████ ved år 5 for P1 og ca. ██████████ ved år 5 for P2.

Angives analysen i AIP bliver budgetkonsekvenserne i år 5 ca. 172 mio. DKK for P1 og 130 mio. DKK for P2.

---

# REVLIMID (LENALIDOMID)

---

VEDLIGEHOLDELSESBEHANDLING TIL KNOGLEMARVS-  
KRÆFT

# OPSUMMERING

## Baggrund

Lenalidomid (Revlimid) som monoterapi er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret knoglemarvskræft (myelomatose) hos voksne patienter, der har gennemgået autolog stamcelletransplantation. Ca. 120 nye patienter per år kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Celgene.

## Analyse

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

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af lenalidomid (Revlimid) sammenlignet med placebo givet i henholdsvis 28/28 dage (P1) og 21/28 dage (P2). De inkrementelle omkostninger er angivet i SAIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for lenalidomid (Revlimid) sammenlignet med placebo ca. [REDACTED] DKK per patient for behandling med lenalidomid (Revlimid) for P1 og ca. [REDACTED] DKK per patient for behandling med lenalidomid (Revlimid) for P2. Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 1,7 mio. DKK for P1 og ca. 1,3 mio. DKK for P2.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af lenalidomid (Revlimid) som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK for P1 ved år 5 og ca. [REDACTED] DKK for P2 ved år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 172 mio. DKK og ca. 130 mio. DKK for henholdsvis P1 og P2 ved år 5.

## Konklusion

Behandling med lenalidomid (Revlimid) er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med placebo. Meromkostningerne drives næsten udelukkende af lægemiddelomkostningerne til lenalidomid (Revlimid).

## Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
Bor	Bortezomib
Car	Carfilzomib
Dar	Daratumumab
Dex	Dexamethason
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
Elo	Elotuzumab
Len	Lenalidomid
OS	Samlet overlevelse
PFS	Progressionsfri overlevelse
SAE	Alvorlige uønskede hændelser
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
SPC	Produktresumé
SPM	Sekundære primære maligniteter
ToT	Time on treatment



# INDHOLD

---

<b>Opsummering</b>	<b>2</b>
Liste over forkortelser	3

---

<b>1 Baggrund</b>	<b>6</b>
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Nuværende behandling	6
1.4 Lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling	7
1.5 Behandling med lenalidomid (Revlimid)	7
1.5.1 Komparator	8
1.6 Medicinrådets kliniske spørgsmål	8

---

<b>2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse</b>	<b>9</b>
2.1 Model, metode og forudsætninger	9
2.1.1 Modelbeskrivelse	9
2.1.2 Analyseperspektiv	10
2.1.3 Omkostninger	10
2.2 Følsomhedsanalyser	16

---

<b>3 Resultater</b>	<b>18</b>
3.1 Leverandørens hovedanalyse	18
3.2 Amgros' hovedanalyse	19
3.3 Amgros' følsomhedsanalyser	20

---

<b>4 Budgetkonsekvenser</b>	<b>21</b>
4.1 Leverandørens estimater	21
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	21
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	21
4.1.3 Leverandørens følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne	22
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	22

---

<b>5 Diskussion</b>	<b>24</b>
---------------------	-----------

<b>6 Referencer</b>	<b>25</b>
---------------------	-----------

# LOG

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

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	17-07-2019
Endelig rapport færdig:	09-09-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	54 dage
Arbejdsgruppe:	<b>Louise Greve Dal</b> <b>Line Brøns Jensen</b> Lianna Geertsen Mark Friborg Pernille Winther Johansen

Priser
Denne rapport bygger på analyser udført på baggrund af sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). Enkelte steder er analysens resultat yderligere angivet på baggrund af listepreiser (AIP).

# 1 BAGGRUND

Lenalidomid (Revlimid) som monoterapi er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret knoglemarvskræft (myelomatose) hos voksne patienter, der har gennemgået autolog stamcelletransplantation. Celgene (herefter omtalt som leverandøren) er markedsføringstilladelsesindehaver af lenalidomid (Revlimid) og har den 03.11.2017 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af lenalidomid (Revlimid) som standardbehandling på danske hospitaler. På rådsmødet d. 30.01.2019 blev det besluttet, at Medicinrådet ikke anbefalede lenalidomid (Revlimid) til mulig standardbehandling til den ansøgte indikation. På rådsmødet den 13.03.2019 blev det besluttet, at Medicinrådet skulle tage sagen op igen på eget initiativ. Som et led i denne genbehandling vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser. Leverandøren har udarbejdet en økonomisk analyse og tilsendt denne til Medicinrådet, som led i denne proces. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

## 1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af lenalidomid (Revlimid) som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med lenalidomid (Revlimid) med placebo.

## 1.2 Patientpopulation

Knoglemarvskræft 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)

Knoglemarvskræft er den næst 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 diagnosetidspunktet har 20 % af patienterne asymptomatisk ikkebehandlingskrævende knoglemarvskræft, såkaldt smoldering knoglemarvskræft. Ca. 360 patienter diagnosticeres således årligt med behandlingskrævende sygdom (2). Knoglemarvskræft forekommer hyppigere hos mænd end hos kvinder, men kønsratioen er tæt på 1.(1)

Prævalensen af knoglemarvskræft er stigende på grund af befolkningens stigende middellevetid samt forbedrede behandlingsmuligheder gennem de seneste årtier. Den forbedrede prognose skyldes indførelsen af højdosis kemoterapi med stamcellestøtte i begyndelsen af 1990'erne, den efterfølgende introduktion af behandling med thalidomid, bortezomib (Bor) og lenalidomid (Len), 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 (Elo), ixazomib, carfilzomib (Car), pomalidomid og daratumumab (Dar). 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 mediant ca. 3 år med de hidtidige behandlingsmuligheder, men overlevelsen er øget til ca. 7 år for patienter, der behandles med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.(1)

## 1.3 Nuværende behandling

Behandlingen af knoglemarvskræft 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 (1,3).

Ved første behandling træffes behandlingsvalg ud fra patientens almentilstand og komorbiditet. Primærbehandling til knoglemarvskræftpatienter yngre end 65-70 år og uden betydende komorbiditet er højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. Denne subgruppe udgør årligt ca. 120 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).

Andelen af patienter, der ikke kandiderer til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, udgør ca. 240 patienter årligt. Størstedelen af disse patienter får behandling med melphalan + prednisolon + bortezomib eller lenalidomid + dexamethason (Dex).(1)

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, hvis der er gået mere end 12 måneder fra afsluttet behandling. Hvis den initiale behandling ikke gentages, findes en lang række andre medicinske behandlingsalternativer, som vil kunne anvendes.(1)

Hvis patienten oplever sygdomsprogression under eller indenfor 60 dage efter endt behandling i fuld dosis, 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 knoglemarvskræft, at der kan udvikles refraktæritet overfor de anvendte lægemidler i løbet af et sygdomsforløb.(1)

## 1.4 Lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling

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

Lenalidomid (Revlimid) som monoterapi er som det første EMA-godkendte lægemiddel til vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret knoglemarvskræft 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.(1)

Lenalidomid (Revlimid) 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.

## 1.5 Behandling med lenalidomid (Revlimid)

### Indikation

Lenalidomid (Revlimid) som monoterapi er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret knoglemarvskræft hos voksne patienter, der har gennemgået autolog stamcelletransplantation.(1)

Lenalidomid (Revlimid) er desuden indiceret i en lang række kombinationsbehandlinger til behandling af knoglemarvskræft.

### Virkningsmekanisme

Lenalidomid (Revlimid) er en thalidomidanalog med immunmodulerende, antiangiogenetisk og antineoplastisk virkning.(1)

### Dosering

- Lenalidomid (Revlimid) som monoterapi, 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 (P1).(1)
- Lenalidomid (Revlimid) som monoterapi, 10 mg oralt én gang dagligt dag 1-21 i cyklusser a 28 dage (P2).(1)

### 1.5.1 Komparator

Medicinrådet har defineret placebo som komparator til vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid (Revlimid).

Tabel 1: Definerede populationer og komparator.

Population	Komparator
<b>P1:</b> Nyligt diagnosticeret patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (28/28 regime)	Placebo
<b>P2:</b> Nyligt diagnosticeret patienter med knoglemarvskræft, som har modtaget behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (21/28 regime)	Placebo

### 1.6 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid (Revlimid) sammenlignet med placebo for følgende population(1):

- *Hvilken klinisk merværdi tilbyder lenalidomid (Revlimid) sammenlignet med placebo som vedligeholdelsesbehandling til nyligt diagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, som har gennemgået behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte*

## 2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af inkrementelle omkostninger per patient sammenlignes behandling med lenalidomid (Revlimid) med behandling med placebo. Analysen inkluderer omkostninger til lægemidler, monitorering, bivirkninger, patienttid og -transport.

Medicinrådet har taget denne vurdering op på eget initiativ. Leverandøren har, som hjælp til denne vurdering, indsendt en økonomisk analyse, som Amgros har baseret sin vurdering på.

### 2.1 Model, metode og forudsætninger

#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

Leverandøren 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 på behandling (time on treatment, ToT). I denne tilstand kan de enten modtage behandling med lenalidomid (Revlimid) eller ingen behandling (placebo). Behandlingslængden af denne behandling er bestemt via ToT Kaplan-Meier (KM) kurver fra CALGB-studiet (4). Patienterne behandles således med lenalidomid (Revlimid) eller placebo indtil refraktæritet, relaps, intolerance eller død. Ved progression overgår patienterne til 2. linjebehandling. Ved endnu et relaps overgår patienter til 3. behandlingslinje, som er angivet som en fast årlig omkostning forbundet med hvert års liv efter 2. linjebehandling. Leverandøren har estimeret denne omkostning ud fra et dansk studie, der har undersøgt de samfundsøkonomiske omkostninger ved kræft, heriblandt knoglemarvskræft (5).

Leverandøren analyserer to forskellige doseringsregimer for lenalidomid (Revlimid), jf. Medicinrådets protokol (1). Ét hvor lenalidomid (Revlimid) gives dag 1-28 i serier af 28-dage (P1) og ét hvor lenalidomid (Revlimid) gives dag 1-21 i serier af 28 dage (P2).

#### *Amgros' vurdering*

Leverandøren har anvendt CALGB-studiet for begge populationer(4). Amgros finder det problematisk, at omkostningsanalysen, der undersøger vedligeholdelsesbehandling i 21/28 dages (P2) behandlingsregimet ikke baseres på data fra Myeloma XI-studiet (7), hvor denne dosering benyttes. Leverandøren benytter i stedet CALGB-studiet, hvor patienterne behandles i 28/28 dages regime. Amgros mener, at der er stor usikkerhed omkring denne antagelse, da en lavere dosis kan have betydning for behandlingslængden. Amgros har derfor bedt regionerne udpege klinikere med ekspertise indenfor det relevante område, og bedt de valgte klinikere om at validere grundlæggende antagelser og estimater i modellen. Regionerne udpegede 3 klinikere, hvoraf 2 svarede på spørgsmål angående modelstrukturen. På baggrund af deres svar anvender Amgros leverandørens tilgang, da klinikerne ikke mente, der var grund til at tro, at behandlingslængden var forskellig, da tid til progression var tilnærmelsesvis ens i de to doseringsregimer, og patienterne behandles til progression. Amgros vurderer dog stadig, at den mest korrekte metode ville have været at benytte Myeloma XI-studiet til estimering af behandlingslængden for 21/28 dages regimet (7).

Leverandørens analyse er baseret på ikke-ekstrapolerede patientdata, og der forekommer derfor stadig ca. 30%, der ikke er progredieret i lenalidomid (Revlimid)-armen og ca. 20%, der ikke er progredieret i placebo-armen ved tidshorisontens udløb. Amgros mener ikke, at alle omkostninger er afspejlet, da lenalidomid (Revlimid) gives til progression. Der er desuden flere, der har oplevet at progredierte til 2. linjebehandling i placebo-armen, og derfor modtager efterfølgende behandling, hvilket potentielt underestimerer de inkrementelle omkostninger. Amgros har efterspurgt ekstrapolerede data, der kan redegøre for problematikken. Leverandøren har alternativt indsendt en følsomhedsanalyse, der antager en eksponentiel fremskrivning af de tilgængelige Kaplan-Meier (KM)-data, hvilket medfører, at 99% af alle patienter er stoppet på behandlingen indenfor 10 år. Leverandøren har argumenteret for, at denne metode inkluderer de potentielle omkostninger, der ville blive opfanget med en ekstrapolering af KM-data.

Modellen tager ikke hensyn til tid mellem sygdomsprogression og efterfølgende behandling, og varigheden af 2.- og 3. linjebehandling understøttes ikke af klinisk dokumentation. Der er derfor stor usikkerhed forbundet med omkostninger for efterfølgende behandlinger.

*Amgros finder ikke leverandørens tilgang tilstrækkelig til at vurdere meromkostninger forbundet med vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid (Revlimid) sammenlignet med placebo. Amgros' hovedanalyse vil på trods af manglende data og information, tage udgangspunkt i leverandørens hovedanalyse, dog eksklusiv efterfølgende behandlingslinjer. Det kliniske spørgsmål stillet i protokollen for vurderingen af den kliniske merværdi inkluderer ikke efterfølgende behandlingslinjer. Derfor er efterfølgende behandlingslinjer ikke inkluderet i Amgros' hovedanalyse. I dansk klinisk praksis vil en del af de patienter, der modtager vedligeholdelsesbehandling modtage efterfølgende behandlingslinjer. Amgros har derfor lavet en følsomhedsanalyse, baseret på leverandørens hovedanalyse, der belyser påvirkningen af det samlede resultat, hvis omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer inkluderes. Amgros vil desuden belyse usikkerhederne ved leverandørens tilgang ved at præsentere denne følsomhedsanalyse, hvor næsten alle patienter er stoppet på behandling efter 10 år, som en Amgros følsomhedsanalyse. Denne analyse foretages også med og uden efterfølgende behandlingslinjer. Følsomhedsanalyserne beskrives yderligere i afsnit 2.2.*

### 2.1.2 Analyseperspektiv

Leverandøren har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorisont på 9 år. Omkostninger der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4% per år jf. Amgros' metodevejledning.

#### Amgros' vurdering

Amgros mener, at der potentielt kan foreligge omkostninger efter 9 år, da ca. 30% af patienterne i lenalidomid (Revlimid)-armen og ca. 20% af placebo-armen endnu ikke er progredieret. Leverandøren har efterfølgende indsendt en følsomhedsanalyse, der belyser denne usikkerhed.

*Amgros anvender leverandørens valg af tidshorisont, og belyser usikkerhederne i en følsomhedsanalyse med en tidshorisont på 10 år, hvor 99% af patienterne er progredieret og dermed er stoppet vedligeholdelsesbehandlingen med lenalidomid (Revlimid).*

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

### 2.1.3 Omkostninger

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

#### Lægemiddelomkostninger

Leverandøren har inkluderet omkostninger til lægemidler. Anvendte doser er hentet i de respektive produkters produktresuméer og priserne er baseret på sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP) fra Amgros.

I tabel 2 ses enhedsomkostningen for de inkluderede pakninger af lenalidomid (Revlimid).

Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (juli 2019).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Frekvens	Pris [DKK]	Kilde
Lenalidomid (Revlimid)	5 mg	21	Én tablet om dagen i cyklus 28/28 dage (P1) eller 21/28 dage (P2)	██████████	Amgros
	10 mg			██████████	
	15 mg			██████████	

Leverandøren antager, at der for begge regimer gives 10 mg daglig de første 12 uger (3 behandlingscykluser), hvorefter en del af patienterne i P1 vil modtage 15 mg daglig og en del vil modtage en lavere dosering på 5 mg grundet bivirkninger. For P2 vil en andel efter de 12 uger modtage en lavere dosering på 5 mg grundet bivirkninger.

Leverandøren antager følgende fordeling for doseringen af lenalidomid (Revlimid) i P1:

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

Leverandøren antager følgende fordeling for doseringen af lenalidomid (Revlimid) i P2:

- 83 % af patienterne vil modtage dosen 10 mg dagligt i hele behandlingslængden
- 17 % af patienterne vil skifte til dosen 5 mg dagligt efter 3 cykluser

Leverandøren inkluderer hele pakninger, og spild er derfor medregnet i analysen.

### **Amgros' vurdering**

Leverandøren har baseret antagelser om dosisfordeling på baggrund af CALGB-studiet (8). Amgros har bedt regionerne udpege klinikere med ekspertise indenfor det relevante område, og bedt de valgte klinikere om at validere disse grundlæggende antagelser og estimater. Regionerne udpegede 3 klinikere, hvoraf 2 svarede på spørgsmål angående leverandørens modelstruktur. På baggrund af deres svar vurderer Amgros, at fordelingen af doseringen af lenalidomid (Revlimid) vil være anderledes end antagelserne i leverandørens modelstruktur. Således ændrer Amgros dosisdistributionen for begge doseringsregimer (P1 og P2) som følger:

- 50 % af patienterne vil modtage dosen 10 mg dagligt i hele behandlingslængden
- 17 % af patienterne vil skifte til dosen 5 mg dagligt efter 3 cykluser
- 33 % af patienterne vil skifte til dosen 15 mg dagligt efter 3 cykluser

*Amgros ændrer dosisfordelingen jf. ovenstående baseret på klinikernes vurdering. Andre tilgange til lægemiddelomkostninger fra leverandørens analyse anvendes.*

### **Efterfølgende behandlingslinjer**

Leverandørens analyse inkluderer udover omkostninger til intervention og komparator også omkostninger til efterfølgende behandling. Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer afhænger af tiden fra progression til død og dermed hvor lang tid patienterne befinder sig i dette sygdomsstadie.

Leverandøren anvender Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (9), hvor 1. valget ved første relapsbehandling for patienter, der ikke er lenalidomidrefraktære er DaraLenDex. Leverandøren har i deres hovedanalyse anvendt, at 80% af patienterne behandles med DaraLenDex, og de resterende fordeles ligeligt på CarLenDex og EloLenDex. Ifølge Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft, vil 70% af patienterne ikke kunne behandles med lenalidomid grundet refraktæritet, og derfor behandles med DaraBorDex, mens de resterende 30% behandles med CarDex.

Leverandøren har antaget, at det for 20% af patienterne, der har modtaget vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid (Revlimid) ikke er hensigtsmæssigt at anvende lenalidomid (Revlimid) ved første relaps grundet udvikling af refraktæritet i tidligere behandlingslinjer. Leverandøren argumenterer for dette på baggrund af afsluttende behandling i det kliniske studie hvor 5,2-25,2% udgår (6)(7).

Dosering af lægemidlerne for 2. linjebehandling er baseret på baggrundsnotatet for Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til knoglemarvskræft. Vægtbaseret dosering udregnes med en gennemsnitlig vægt på 73,4 kg, og et overfladeareal på 1,84 m<sup>2</sup>, jf. behandlingsvejledningen. Bivirkninger og spild i 2. linjebehandling er ikke inkluderet. Der er anvendt medianværdier for den gennemsnitlige tid i efterfølgende behandling.



Omkostninger forbundet med behandling efter 2. linjebehandling er inddraget som en fast årlig omkostning på 35.849 kr. baseret på en gennemsnitlig årlig omkostning af en patient efter diagnose af knoglemarvskræft (5).

Lægemiddelpriiser og totale lægemiddelomkostninger ses i tabel 3 og 4.

Tabel 3: Anvendte lægemiddelpriiser for efterfølgende behandling, SAIP (juli 2019).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Lenalidomid	25 mg	21	████████	Amgros
Bortezomib	3,5 mg	1	████████	
Dexametason	4 mg	20	██████	
Dexametason	1 mg	100	██████	
Carfilzomib	60 mg	1	████████	
Carfilzomib	30 mg	1	████████	
Carfilzomib	10 mg	1	████████	
Daratumumab	400 mg	1	████████	
Daratumumab	100 mg	1	████████	

Tabel 4: Behandlingsregimer for efterfølgende behandling, DKK, SAIP (juli 2019).

Behandlingsregime		Dose (mg)	Behandlingslængde (Uger)	Totale lægemiddelomkostninger per patient (DKK)
DaraBorDex	Daratumumab	16 mg/kg	29,2	[REDACTED]
	Bortezomib (s.c)	1,3 mg/m <sup>2</sup>		
	Dexametason	20 mg		
DarLenDex	Daratumumab	16 mg/kg	57,7	[REDACTED]
	Lenalidomid	25 mg		
	Dexametason	40 mg		
EloLenDex	Elotuzumab	10 mg/kg	76	[REDACTED]
	Lenalidomid	25 mg		
	Dexametason	40 mg		
CarLenDex	Carfilzomid	20-27 mg/m <sup>2</sup>	91	[REDACTED]
	Lenalidomid	25 mg		
	Dexamtason	40 mg		
CarDex	Carfilzomib	44-56 mg/m <sup>2</sup>	39,9	[REDACTED]
	Dexamethason	20 mg		

Tabel 5 viser fordelingen af patienter, der modtager de forskellige behandlingsregimer som 2. linjebehandling.

Tabel 5: Fordeling af 2. linjebehandling efter 1. linjebehandling ud fra behandlingsregime, %

1. linjebehandling	2. linjebehandling				
	DarBorDex	DaraLenDex	CarDex	CarLenDex	EloLenDex
Lenalidomid (28/28, P1)	14%	64%	6%	8%	8%
Lenalidomid (21/28, P2)	14%	64%	6%	8%	8%
Placebo	0%	80%	0%	10%	10%

### Amgros' vurdering

Det kliniske spørgsmål stillet i protokollen for vurderingen af den kliniske merværdi inkluderer ikke efterfølgende behandlingslinjer. Derfor er efterfølgende behandlingslinjer ikke inkluderet i Amgros' hovedanalyse. I dansk klinisk praksis vil en del af de patienter, der modtager vedligeholdelsesbehandling modtage efterfølgende behandlingslinjer. Amgros har derfor lavet en følsomhedsanalyse, der belyser påvirkningen af det samlede resultat, hvis omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer inkluderes.

Amgros vurderer, at leverandørens modelstruktur omkring efterfølgende behandlingslinjer er forbundet med store usikkerheder. Dels estimeres behandlingslængden af efterfølgende behandlingslængder på medianværdier fra forskellige studier og rapporter. Dels er det centralt, at leverandøren antager, at 20% af patienterne, der er

blevet behandlet med lenalidomid vil udvikle refraktæritet og dermed ikke kan behandles med lenalidomid i efterfølgende behandlingslinjer. Medicinrådet har i protokollen for vurdering af den kliniske merværdi specificeret, at de ønsker risikoen for udvikling af lenalidomidrefraktæritet adresseret. Amgros har derfor konsulteret regionernes udpegede klinikere for dette forhold. De kliniske eksperter vurderer, at ganske få vil udvikle refraktæritet overfor lenalidomid ved vedligeholdelsesbehandling, da doseringen er 10 mg dagligt, og refraktæritet defineres som progression eller intolerance af lægemidlet ved behandling i fuld dosering (25 mg). Klinikerne udtaler derfor, at de med al sandsynlighed vil forsøge kombinationsbehandlinger med lenalidomid efter progression hos ca. 90% af patienterne – og muligvis endnu flere.

*Amgros tilføjer en følsomhedsanalyse, der inkluderer omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer, men understreger, at effekterne ikke er modelleret i den kliniske merværdi, hvorfor resultatet af følsomhedsanalysen ikke kan benyttes til at vurdere de inkrementelle omkostninger per patient i forhold til den kliniske merværdi. Følsomhedsanalysen udarbejdes, hvor risikoen for udvikling af lenalidomidrefraktæritet sættes til 0%, 10% og 20% for at belyse usikkerheden.*

## Hospitalsomkostninger

Leverandøren inkluderer omkostninger til monitorering af behandling. Leverandøren antager, at patienter, der behandles med lenalidomid (Revlimid) kommer til kontrol på hospitalet hver 3. måned. For placebo-armen antager ansøger, at patienterne kommer til kontrolbesøg 2 gange årligt. Besøgene pålægges en enhedsomkostning på 2.000 kr., hvilket er estimeret ud fra 2017-DAGS-takster.

Leverandøren inkluderer omkostninger forbundet med administration af lægemidler, der ikke gives oralt. Enhedsomkostninger estimeres med 2017-DAGS-takster.

### **Amgros' vurdering**

Amgros har bedt regionerne udpege klinikere med ekspertise indenfor det relevante område, og bedt de valgte klinikere om at validere ansøgers grundlæggende antagelser og estimater. Regionerne udpegede 3 klinikere, hvoraf 2 svarede på spørgsmål angående leverandørens modelstruktur og antagelser. På baggrund af deres svar vurderer Amgros, at modelstrukturen underestimerer ressourceforbruget forbundet med monitorering af behandlingerne. Amgros ændrer derfor antagelserne, så patienter i vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid kommer til kontrolbesøg på hospitalet hver måned, mens patienter i placebo-armen kontrolleres hver 3. måned.

Amgros opdaterer desuden enhedsomkostningerne, så disse stemmer overens med relevante 2019 DRG-takster. Dette har dog mindre betydning for det samlede resultat.

*Amgros justerer leverandørens antagelser om omkostninger forbundet med administration af lægemidler og antallet af kontrolbesøg, jf. de kliniske eksperters udtalelser.*

## Omkostninger til bivirkninger

Leverandøren har i deres hovedanalyse inkluderet omkostninger til bivirkninger. Omkostninger til behandling af bivirkninger for P1 og placebo-armen er fastsat ud fra CALGB-studiet(6). Alle bivirkninger af grad 3 og 4 og med en forekomst på mindst 5% i lenalidomid- eller placebo-armen er inkluderet. Data er baseret på opfølgingsdata fra 2015, da leverandøren argumenterer for, at der efter den opfølgning var patienter som krydsede fra placebo til lenalidomid i studiet.

Der er ikke sammenlignelige data af grad 3 og 4 hændelser rapporteret i Myeloma XI-studiet. For P2 anvendes derfor den relative forekomst af alvorlige uønskede hændelser (SAE) fra Myeloma XI-studiets lenalidomid-arm i forhold til observationsarmen. Den relative forekomst ganges herefter på forekomsten af de observerede bivirkninger der er i CALGB-studiets placebo-arm. (6)(7)

Leverandøren inkluderer ligeledes bivirkninger som sekundære primære maligniteter (SPM)(7), hvor omkostningen defineres ud fra 5-årsomkostningen på tværs af alle kræfttyper, fra det danske studie, der har undersøgt de samfundsøkonomiske omkostninger ved kræft i Danmark (5).

Leverandøren har inkluderet omkostninger for bivirkninger i den tid patienten er i behandling. Ressourcerne for bivirkningerne er primært baseret på estimater fra en tidligere Amgros afrapportering vedrørende leukæmi.

Se tabel 6 og 7 for frekvens og omkostninger for bivirkninger for P1 og P2.

Tabel 6: Bivirkningsfrekvens per måned ved behandling med lenalidomid (Revlimid) for de 2 behandlingsregimer og placebo

	Lenalidomid (28/28, P1) [%]	Lenalidomid (21/28, P2) [%]	Placebo [%]
Leukopæni	8,7	2,56	0,9
Lymfopæni	5	2,56	0,9
Neutropæni	39,7	20,21	7,1
Pancytopæni	11,4	7,97	2,8
Træthed	5	3,46	3,3
Febril neutropæni	5,5	2,56	0,9
Trombocytopeni	2,8	2,56	0,9
SPM	19,2	15	11,3

Tabel 7: Enhedsomkostning for bivirkninger.

Bivirkning	Enhedsomkostning (DKK)	Kilde
Leukopæni	8.983	Amgros afrapportering Besponsa
Lymfopæni	8.983	Amgros afrapportering Besponsa
Neutropæni	8.983	Amgros afrapportering Besponsa
Pancytopæni	2.000	Ambulant besøg: DRG 2017
Træthed	2.000	Ambulant besøg: DRG 2017
Febril neutropæni	42.916	Amgros afrapportering Besponsa
Trombocytopeni	9.515	Amgros afrapportering Besponsa
SPM	259.960	Kruse et al.(5)

### Amgros' vurdering

Leverandøren har benyttet en tidligere Amgros afrapportering som reference. Amgros har bedt om en uddybende forklaring af, hvordan estimaterne kan benyttes i denne analyse. Amgros har ikke modtaget en forklaring om hvorfor estimaterne kan benyttes i analysen.

Leverandøren har benyttet en dansk rapport om de samfundsøkonomiske omkostninger ved kræft til at estimere omkostningen forbundet med SPM (5). Amgros vurderer, at denne tilgang er meget usikker, men accepterer den på baggrund af manglende dokumentation.

*Amgros har opdateret med relevante DRG-takster. Overordnet set har ændringen marginal betydning for det samlede resultat.*

## Patientomkostninger

Leverandøren har inkluderet omkostninger til patienttid og -transport i forbindelse med monitorering og administration af efterfølgende behandlingslinjer på hospitalet, og inkluderer kliniktid og transporttid.

Tabel 8 viser enhedsomkostninger for patienttid og -transport samt tid for patienten ud fra lægemiddel eller behandlingsregime. Leverandøren antager ingen patienttid for lægemidler der administreres oralt, eller som administreres samtidig med lægemidlerne.

*Tabel 8: Leverandørens estimat af effektiv patienttid.*

	Patienttid [minutter]		Enhedsomkostning [DKK]
Klinik- og infusionstid	Lenalidomid (Revlimid)	30	180 kr. per time
	Bortezomid	30	
	Daratumumab	150	
	Elotuzumab	90	
	Carfilzomib	45	
Patienttransporttid (alle besøg)	90	100	

### Amgros' vurdering

*Amgros anvender denne tilgang.*

## 2.2 Følsomhedsanalyser

Leverandøren har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende sensitivitetsanalyser er udført:

- Tidshorisont
- Andel af patienter, som ikke kan behandles med lenalidomid i 2. linjebehandling
- Behandlingspause på 4, 6 og 8 uger mellem progression og påbegyndes af næste linjes behandling
- 99% af patienterne er stoppet på vedligeholdelsesbehandlingen indenfor 10 år

### Amgros' vurdering

Leverandøren har udarbejdet en følsomhedsanalyse, hvor andelen af patienter som ikke kan behandles med lenalidomid i 2. linjebehandling grundet refraktæritet er lavere end deres hovedanalyse. Amgros mener på baggrund af klinikernes udtalelser, at vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid (Revlimid) kun i mindre grad påvirker andelen af patienter, som ikke kan behandles med lenalidomid (Revlimid) i efterfølgende behandlingslinjer. Amgros mener derfor, at leverandørens følsomhedsanalyse, hvor der er estimeret 10% lenalidomidrefraktæritet er mere retvisende, og anvender dette estimat i Amgros' hovedanalyse.

*Amgros finder ansøgers valg af følsomhedsanalyser relevante, men vælger kun at vise resultaterne af udvalgte følsomhedsanalyser her. De udvalgte følsomhedsanalyser beskrives, da disse har betydning for det samlede resultat.*

*Amgros belyser følsomheden af risikoen for udvikling af lenalidomidrefraktæritet i Amgros' følsomhedsanalyser, hvor efterfølgende behandlingslinjer inkluderes. Amgros belyser resultaterne, hvis risikoen for refraktæritet over for lenalidomid (Revlimid) er 0%, 10% og 20%.*

## 3 RESULTATER

### 3.1 Leverandørens hovedanalyse

Resultaterne fra leverandørens hovedanalyse præsenteres i tabel 9 og 10.

Leverandøren estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient for lenalidomid (Revlimid) sammenlignet med placebo for P1 til at være ca. [REDACTED].

De inkrementelle omkostninger per patient for lenalidomid (Revlimid) sammenlignet med placebo for P2 estimerer ansøger til at være ca. [REDACTED].

Tabel 9: Resultatet af leverandørens hovedanalyse for P1 (28/28 dage), SAIP, DKK

	Lenalidomid (Revlimid)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	21.994	7.836	14.159
Bivirkningsrelaterede omkostninger	57.664	30.769	26.895
Efterfølgende behandlinger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	17.441	17.558	-147
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 10: Resultatet af leverandørens hovedanalyse for P2 (21/28 dage), SAIP, DKK

	Lenalidomid (Revlimid)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	21.994	7.836	14.159
Bivirkningsrelaterede omkostninger	42.841	30.769	12.072
Efterfølgende behandlinger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	17.411	17.558	-147
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 3.2 Amgros' hovedanalyse

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

- Efterfølgende behandlingslinjer ekskluderes
- Dosisfordelingen justeres jf. klinikernes udtalelser
- Frekvensen af opfølgingsbesøg justeres jf. klinikernes udtalelser
- Hospitalsomkostningerne opdateres med relevante DRG-takster
- Omkostningerne forbundet med behandling af bivirkninger opdateres med relevante DRG-takster

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 11 og 12.

Tabel 11: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for P1 (28/28 dage), SAIP, DKK

	Lenalidomid (Revlimid)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	██████████	█	██████████
Hospitalsomkostninger	103.684	26.166	77.518
Bivirkningsrelaterede omkostninger	57.867	30.844	27.023
Patientomkostninger	14.746	3.721	11.025
<b>Totale omkostninger</b>	██████████	██████████	██████████

Tabel 12: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for P2 (21/28 dage), SAIP, DKK

	Lenalidomid (Revlimid)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	██████████	█	██████████
Hospitalsomkostninger	103.684	26.166	77.518
Bivirkningsrelaterede omkostninger	42.982	30.844	12.138
Patientomkostninger	14.746	3.721	11.025
<b>Totale omkostninger</b>	██████████	██████████	██████████

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for lenalidomid (Revlimid) sammenlignet med placebo for P1 er på ca. ██████████.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for lenalidomid (Revlimid) sammenlignet med placebo for P2 på ca. ██████████.

Laves analyserne på AIP-niveau er meromkostninger for behandling af lenalidomid (Revlimid) ca. 1,7 mio. DKK for P1 og 1,3 mio. DKK for P2 sammenlignet med placebo.



### 3.3 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har udarbejdet flere følsomhedsanalyser, for at belyse usikkerhederne ved ansøgers modeltilgang. Følgende følsomhedsanalyser er udarbejdet:

- Efterfølgende behandlingslinjer tilføjes Amgros' hovedanalyse. Der anvendes 0%, 10% og 20% risiko for lenalidomidrefraktæritet
- 99% af patienterne progredierer indenfor 10 år og stopper dermed på vedligeholdelsesbehandling og modtager efterfølgende behandlingslinjer

Tabel 13: Resultatet af Amgros' følsomhedsanalyser, SAIP, DKK

	Lenalidomid (Revlimid) 28/28 dage (P1)	Lenalidomid (Revlimid) 21/28 dage (P2)
Amgros hovedanalyse	██████████	██████████
Amgros hovedanalyse inklusiv efterfølgende behandlingslinjer med 10% risiko for lenalidomidrefraktæritet	██████████	██████████
Amgros hovedanalyse inklusiv efterfølgende behandlingslinjer med 0% risiko for lenalidomidrefraktæritet	██████████	██████████
Amgros hovedanalyse inklusiv efterfølgende behandlingslinjer med 20% risiko for lenalidomidrefraktæritet	██████████	██████████
99% af patienterne progredierer indenfor 10 år og stopper dermed på vedligeholdelsesbehandling og modtager efterfølgende behandlingslinjer	██████████	██████████

## 4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at lenalidomid (Revlimid) til vedligeholdelsesbehandling vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Lenalidomid (Revlimid) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Lenalidomid (Revlimid) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

### 4.1 Leverandørens estimater

#### 4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Leverandøren har estimeret patientantallet til at være 90 patienter per år. Leverandøren antager, at et gradvist markedsoptag, hvor 35%, 80% og 90% af de mulige patienter behandles i hhv. år 1, 2 og 3. Leverandørens antager et lavt estimat første år, da patienterne først har mulighed for lenalidomid (Revlimid) vedligeholdelsesbehandling efter de har modtaget autolog stamcelle transplantation. I år 4 og 5 antages 100% patientoptag. Der antages, at 0% vil modtage lenalidomid (Revlimid) som vedligeholdelsesbehandling, hvis behandlingen ikke anbefales som mulig standardbehandling. Således vil alle 90 patienter i dette tilfælde være i placebo-armen.

Tabel 14 viser leverandørens estimat af antal patienter årligt.

Tabel 14: Leverandørens estimat af antal patienter per år for begge populationer.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lenalidomid (Revlimid)	32	72	81	90	90
Placebo	59	18	9	0	0

#### Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Amgros vurderer at leverandørens estimerede patientantal er retvisende.

Leverandørens markedsoptag accepteres og inkluderes i Amgros' budgetkonsekvensanalyse.

#### 4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Leverandøren har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen. Resultaterne ses i tabel 15 og 16 for hhv. P1 og P2.

Tabel 15: Leverandørens hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P1 (28/28 dage), mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Med de indlagte antagelser estimerer leverandøren, at anvendelse af lenalidomid (Revlimid) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] ved år 5 for P1.

Tabel 16: Leverandørens hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P2 (21/28 dage), mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Med de indlagte antagelser estimerer leverandøren, at anvendelse af lenalidomid (Revlimid) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] ved år 5 for P2.

### Amgros' vurdering

Da budgetkonsekvensanalysen er baseret på leverandørens egen hovedanalyse, udarbejder Amgros en ny budgetkonsekvensanalyse baseret på Amgros' hovedanalyse.

#### 4.1.3 Leverandørens følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne

Leverandøren har udarbejdet flere følsomhedsanalyser på budgetkonsekvenserne. Følgende følsomhedsanalyser er udført:

- Antallet af patienter undersøges ved 80 patienter og 100 patienter for 21/28 dages regimet (P2)
- Markedoptaget undersøges, hvor 5% og 10% af patienterne tilbydes vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid (Revlimid), selvom lenalidomid (Revlimid) ikke anbefales som mulig standardbehandling
- Prisfald grundet fremtidig patentudløb på lenalidomid (Revlimid) undersøges

### Amgros' vurdering

Amgros inkluderer ikke budgetkonsekvensanalysen omhandlende fremtidigt patentudløb på lenalidomid (Revlimid), da omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser skal foretages på de aktuelle priser.

Amgros undersøger resterende følsomhedsanalyser på budgetkonsekvenserne, men præsenterer dem ikke, da de alle inkluderer efterfølgende behandlingslinjer.

## 4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til leverandørens analyse:

- Budgetkonsekvenserne baseres på Amgros' hovedanalyse

Resultaterne for Amgros' budgetkonsekvenser ses i tabel 17 og 18 for hhv. P1 og P2.

Tabel 17: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P1 (28/28 dage), mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Med de indlagte antagelser estimerer Amgro, at anvendelse af lenalidomid (Revlimid) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] ved år 5 for P1.

Tabel 18: Amgro's hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P2 (21/28 dage), mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Med de indlagte antagelser estimerer Amgro, at anvendelse af lenalidomid (Revlimid) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] ved år 5 for P2.

Angives analysen i AIP bliver budgetkonsekvenserne i år 5 ca. 172 mio. DKK for P1 og 130 mio. DKK for P2.

## 5 DISKUSSION

Behandling med lenalidomid (Revlimid) er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med placebo for begge behandlingsregimer (P1 og P2). Meromkostningerne er drevet af lægemiddelomkostningerne for lenalidomid (Revlimid).

Hvis efterfølgende behandlingslinjer inkluderes i analysen, reduceres meromkostningerne for P1 fra ca. [REDACTED] DKK til ca. [REDACTED] DKK og for P2 fra ca. [REDACTED] DKK til ca. [REDACTED] DKK i SAIP. I disse analyser drives meromkostningerne i høj grad af lægemiddelomkostningerne for lenalidomid (Revlimid), samt antagelserne om risikoen for udvikling af refraktæritet overfor lenalidomid (Revlimid), og dermed muligheden for at behandle med kombinationsbehandlinger med lægemidlet i senere behandlingslinjer. Fagudvalget vedr. knoglemarvskræft har i vurderingsrapporten for vurdering af den kliniske merværdi udtalt, at der ikke er grund til at tro, at patienter, der er progredieret efter vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid (Revlimid) ikke kan behandles med lenalidomid (Revlimid) i efterfølgende behandlingslinjer, da der ikke behandles med fuld dosering under vedligeholdelsesbehandling. Amgros har belyst usikkerheden i risikoen for udvikling af refraktæritet overfor lenalidomid (Revlimid) i forskellige rater. Ingen af disse følsomhedsanalyser ændrer den overordnede konklusion, da de samlede meromkostninger for begge populationer stadig vurderes at være meget høje.

## 6 REFERENCER

1. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling af knoglemarvskræft ( myelomatose ). 2019.
2. Dansk Myelomatose Studieguppe. Dansk Myelomatose Database [internet].
3. Dansk Myelomatose Studieguppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2016. 2016.
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. 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](http://static.sdu.dk/Flexpaper/aspnet/pdf/Sammenfatning_21x21cm.pdf)
6. Holstein SA, Jung SH, 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* [Internet]. 2017;4(9):e431–42. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30140-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30140-0)
7. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019;20(1):57–73. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30687-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30687-9)
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* [Internet]. 2012;366(19):1770–81. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1114083>
9. Behandlingsvejledning R. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af patienter med myelomatose Ændringslog RADS Behandlingsvejledning inklusive lægemiddelrekommandation for myelomatose. 2018;1–8.





4. september 2019

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

### **Hørings svar vedrørende Medicinrådets kategorisering af lenalidomid til vedligeholdelsesbehandling**

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

Celgene er enig i fagudvalgets kategorisering af lenalidomid: Stor merværdi

Ved genoptagelsen af vurderingen af lenalidomid til vedligeholdelsesbehandling har fagudvalget inddraget Myeloma XI studiet. Celgene tilslutter sig denne prioritering.

Vi har desuden noteret os, at Medicinrådet ved genoptagelsen af vurderingen af lenalidomid til vedligeholdelsesbehandling udtrykker bekymring for mulige bivirkninger. Celgene tilslutter sig fagudvalgets udtalelse: *"For de patienter, som tåler behandlingen, er der en stor gevinst, selv om der er usikkerhed om effektestimaterne. For de patienter, der ophører behandlingen på grund af bivirkninger, vil disse sjældent være irreversible"*. Herudover kan Celgene tilføje, at Sekundær primær malignitet (SPM) er en kendt risiko ved flere anti-myelomatose behandlinger inklusive behandling med lenalidomid. Det er en risiko, som bør indgå i dialogen med patienten omkring forventet effekt og risici ved behandlingen. Fagudvalget har inkluderet dette og vurderet, at patientens mulighed for at få en potentielt effektiv behandling har større vægt end risikoen for at udvikle SPM

Vi står naturligvis til rådighed for eventuelle spørgsmål eller kommentarer.

Med venlig hilsen

Nicolai Fik  
Ass, Director Market Access  
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 lenalidomid som  
vedligeholdelses-  
behandling efter højdosis  
kemoterapi med  
stamcellestøtte til  
patienter med  
nydiagnosticeret  
knoglemarvskræft  
(myelomatose)

## Om Medicinrådet

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

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

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

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

## Om vurderingen

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

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

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

## Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	28. august 2019
Ikrafttrædelsesdato	28. august 2019
Dokumentnummer	55408
Versionsnummer	2.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 28. august 2019

## Indhold

1	Lægemiddelinformationer.....	3
2	Medicinrådets konklusion.....	3
3	Forkortelser.....	4
4	Formål.....	5
5	Baggrund.....	5
6	Metode.....	7
7	Litteratursøgning.....	7
8	Databehandling.....	9
9	Lægemidlets værdi.....	9
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1.....	9
9.1.1	Gennemgang af studier.....	9
9.1.2	Resultater og vurdering.....	12
9.1.3	Evidensens kvalitet.....	15
10	Andre overvejelser.....	15
11	Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	16
12	Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	17
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	17
14	Referencer.....	18
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	20
16	Versionslog.....	21
17	Bilag.....	22
17.1	Bilag 1: Søgestrengene.....	22
17.2	Bilag 2: PRISMA-diagrammer.....	24
17.3	Bilag 3: Studie- og baselinekarakteristik.....	26
17.4	Bilag 4: Karakteristika for identificerede studier og dansk praksis.....	30
17.5	Bilag 5: Uønskede hændelser rapporteret i de inkluderede studier.....	33
17.6	Bilag 6: sekundære primære maligniteter.....	35
17.7	Bilag 8: Cochrane Risk of Bias.....	36
17.8	Bilag 9: GRADE-evaluering af evidensens kvalitet.....	38

## 1 Lægemiddelinformationer

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.

## 2 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling efter højdosis kemoterapi med stamcellestøtte til nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft har en moderat merværdi sammenlignet med placebo.

Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

### Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi en af følgende kategorier:

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

### 3 Forkortelser

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

## 4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling til patienter med knoglemarvskræft er at vurdere den værdi, vedligeholdelsesbehandling med lægemidlet har i forhold til ingen behandling eller placebo. Med udgangspunkt i vurderingen og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros beslutter Medicinrådet, om lenalidomid vedligeholdelsesbehandling kan anbefales som mulig standardbehandling.

Lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling er tidligere behandlet i Medicinrådet. Vurderingen var her baseret på Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling til patienter med knoglemarvskræft (myelomatose), version 1.0, godkendt den 19. oktober 2017. Fagudvalgets vurdering var, baseret på den dengang foreliggende evidens, at lægemidlet har en vigtig klinisk merværdi i forhold til placebo. Den kliniske merværdi blev godkendt i Medicinrådet den 30. januar 2018.

Anbefalingen blev behandlet på rådsmøderne den 15. marts, 24. april, og 30. maj 2018. Medicinrådet traf ikke beslutning på disse møder, da der var opfølgende spørgsmål til både fagudvalget og Amgros. På rådsmødet den 28. juni 2018 blev det besluttet at udskyde beslutningen om anbefaling, da der ville blive publiceret en artikel med nye data (Myeloma XI) inden for kort tid. Artiklen blev publiceret i december 2018. Medicinrådet besluttede, at de nye data skulle indgå som støtte for beslutningen om anbefaling som mulig standardbehandling, men at der ikke skulle udarbejdes en ny vurderingsrapport. Dermed var den tidligere vurdering af en vigtig klinisk merværdi fortsat gældende. Den 30. januar 2019 anbefalede Medicinrådet, at lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling ikke skal være standardbehandling til patienter med myelomatose, som har gennemgået højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. Baggrunden for beslutningen var, at prisen var for høj sammenlignet med den kliniske værdi.

Den 13. marts 2019 besluttede Medicinrådet på eget initiativ at foretage en ny vurdering med det formål at inddrage de nyeste data i vurderingsrapporten og skabe større klarhed om beslutningsgrundlaget. Til det formål blev Medicinrådets protokol for vurdering af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling af knoglemarvskræft (myelomatose) version 2.0 udarbejdet. Protokollen blev godkendt den 12. april 2019. Medicinrådet har ikke bedt Celgene indsende en ny klinisk ansøgning, da materialet fra ansøger i forbindelse med den tidligere behandling af sagen kan anvendes.

## 5 Baggrund

### ***Knoglemarvskræft***

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

Knoglemarvskræft er den næsthøypigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark, hvor i alt ca. 1.800 patienter anslås at leve med sygdommen. Der diagnosticeres ca. 450 nye patienter om året i Danmark, og medianalder ved diagnose er ca. 71 år. Ca. 20 % af de nydiagnosticerede patienter er ikke

behandlingskrævende ved diagnosetidspunktet, og der er således ca. 360 behandlingskrævende patienter årligt, der skal have deres første behandling [2].

### ***Nuværende behandling***

Behandling af knoglemarvskræft varetages af de hæmatologiske afdelinger. Den medicinske behandling består ofte af flere lægemidler i kombination, da kræftcellerne på den måde angribes på flere måder, og effekten er generelt større end ved behandling med et enkelt lægemiddel [3]. Behandlingen er ikke kurativ, men målet med behandlingen er at opnå længst mulig overlevelse med færrest mulige bivirkninger, perioder med symptomfrihed, længerevarende behandlingsfri perioder og bedst mulig livskvalitet. Nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, som er yngre end 65-70 år og uden betydende komorbiditet, behandles med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT/STS), såfremt de ønsker det. Denne behandling er internationalt anerkendt som det bedste valg uden ligeværdige alternativer [4-6].

Gruppen af patienter, der modtager HDT/STS, udgør årligt ca. 120 patienter. De patienter, der behandles med HDT/STS, har en væsentlig bedre prognose end de, der ikke er kandidater til denne behandling. Halvdelen af de patienter, der behandles med HDT/STS, er fortsat i live efter ca. 7 år (den mediane overlevelse), mens patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS, har en medianoverlevelse på ca. 3 år. Denne gruppe omfatter især patienter over 70 år og inkluderer de ældste patienter. Den samlede medianoverlevelse for hele gruppen af patienter med knoglemarvskræft er 5 år. Den mediane overlevelse i baggrundsbefolkningen er for 60-årige ca. 24 år og for 70-årige ca. 16 år, baseret på beregninger af estimater fra Danmarks Statistik, [www.dst.dk](http://www.dst.dk).

### ***Refraktæritet og relaps***

Behandlingsrefraktæritet er defineret ved sygdomsprogression under behandling i fuld dosering eller inden for 60 dage efter behandlingsophør [7]. Hvis sygdomsprogressionen optræder mere end 60 dage efter en afsluttet behandling, betegnes det relaps (tilbagefald). Udvikler patienten refraktæritet, har det betydning for valg af lægemidler senere i sygdomsforløbet, fordi man generelt ikke bør anvende et lægemiddel igen, hvis patienten er refraktær for lægemidlet givet i fuld dosis. Hvis lægemidlet har været anvendt i en lavere dosis, f.eks. som vedligeholdelsesbehandling, er patienten ikke nødvendigvis at betragte som refraktær, selvom sygdommen progredierer, og lægemidlet vil derfor kunne overvejes i efterfølgende behandlinger.

### ***Anvendelse af det nye lægemiddel***

Lenalidomid er et centralt lægemiddel i behandlingen af knoglemarvskræft, der siden EMA-godkendelse i 2007 har indgået i en lang række kombinationsbehandlinger til behandling af knoglemarvskræft. 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 knoglemarvskræft 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].

## 6 Metode

Medicinerådet har taget sagen op på eget initiativ. Fagudvalget vurderer, at data og materiale fra den tidligere sagsbehandling, baseret på protokollen fra 2017, kan anvendes i vurderingen. Dette suppleres med data fra studier identificeret ved en ny litteratursøgning, foretaget af Medicinerådets sekretariat.

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

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

## 7 Litteratursøgning

Der er foretaget litteratursøgning af to omgange. Den første litteratursøgningen er foretaget af ansøger i henhold til protokol 1.0, den 10. november 2017. Medicinerådets sekretariat har opdateret litteratursøgningen den 22. maj 2019 på baggrund af protokol 2.0.

De anvendte søgestrengene i PubMed og CENTRAL fremgår i bilag 1. PRISMA-diagrammer for begge søgninger fremgår af bilag 2.

### *Identificerede studier*

Der blev i alt identificeret fire kliniske studier og én metaanalyse, publiceret i 6 artikler i alt. Derudover er produktresuméet (EPAR) for lenalidomid identificeret:

- **CALGB:** McCarthy, P.L., et al., Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2012. 366(19): p. 1770-81 [8].
- **CALGB:** 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].
- **Myeloma XI:** Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2019;20(1):57-73. [17]
- **IFM:** Attal, M., et al., Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2012. 366(19): p. 1782-91. [10].
- **GIMEMA:** Palumbo, A., et al., Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2014. 371(10): p. 895-905. [11].



- **Metaanalyse:** 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].
- **EPAR:** European Public Assessment Report – Summary of product characteristics - Revlimid® [13]

For at udvælge de studier hvor resultaterne vurderes at kunne overføres til dansk praksis, har fagudvalget vurderet, om de identificerede studier er sammenlignelige med danske forhold. Studier som, fagudvalget vurderede, ikke var sammenlignelige med danske forhold, blev ekskluderet. Bilag 4 giver et overblik over de karakteristika, der ligger til grund for eksklusion og inklusion af de identificerede studier.

#### *Ekskluderede studier*

To af de identificerede studier (IFM [10] og GIMEMA [11]) adskiller sig væsentligt fra dansk praksis på følgende punkter:

- **Induktionsbehandling:**
  - I IFM-studiet anvendes en kombination af vincristin, doxorubicin og dexamethason. Denne induktionsbehandling anvendes ikke i Danmark, da behandlingen anses som inferior.
  - I GIMEMA-studiet anvendes en kombination af lenalidomid og dexamethason. Denne induktionsbehandling anvendes ikke i dansk praksis, hvor der foretrækkes et tre-stofs-regime.
- **Konsoliderende behandling:**
  - I IFM-studiet får ca. 95 % af patienterne konsoliderende behandling i form af lenalidomid (25 mg/dag i 21 dage).
  - I Danmark er konsoliderende behandling kun indiceret i udvalgte tilfælde, vurderet ud fra blandt andet risikoprofil, respons og bivirkninger efter den forudgående behandling. Fagudvalget estimerer, at ca. 10 % får konsoliderende behandling i Danmark.
- **2. HDT/STS**
  - I IFM-studiet fik 21 % gentaget HDT/STS.
  - I GIMEMA-studiet gennemgik langt de fleste patienter to HDT/STS med 4 måneders mellemrum.
  - I Danmark gentages HDT/STS kun som konsoliderende behandling ved utilstrækkeligt respons eller højrisiko cytogenetik, hvilket, fagudvalget estimerer, vil gælde for ca. 5 %.

Ovenstående er årsag til, at data fra disse studier ikke indgår i grundlaget for vurderingen, ligesom en metaanalyse [12], der inkluderer disse studier, heller ikke anvendes. De to studier indgik i vurderingsrapporten version 1.0, men der blev ikke lagt vægt på dem i vurderingen af ovenstående grunde.

#### *Inkluderede studier*

To af de identificerede studier (CALGB og Myeloma XI) er sammenlignelige med dansk praksis. Derfor er disse to kliniske studier inkluderet. Studierne er publiceret i tre artikler i alt. Disse udgør sammen med EPAR'en for lenalidomid datagrundlaget for de sammenlignende kvantitative analyser:

- **CALGB 2012** [8]
- **CALGB 2017** [9]
- **Myeloma XI** [17]
- **EPAR** [13]

## 8 Databehandling

Medicinrådet har foretaget sammenlignende analyser baseret på de to kliniske studier, som fagudvalget har vurderet, er sammenlignelige med danske forhold.

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

- I CALGB er effektmålet behandlingsophør grundet bivirkninger baseret på data for AE'er (adverse events), som udover bivirkninger omfatter øvrige hændelser opstået i behandlingsforløbet. Andelen af bivirkninger må forventes at udgøre en delmængde af de samlede uønskede hændelser. I Myeloma XI er der ligeledes rapporteret behandlingsophør grundet uønskede hændelser, men for den samlede gruppe der har modtaget lenalidomid, og ikke for den andel der er kandidater til HDT/STS. Fagudvalget vurderer, at der bør tages højde for dette i vurderingen, men at data kan anvendes til at belyse dette effektmål.
- Der er ikke rapporteret data for livskvalitet i de identificerede studier. Fagudvalget beklager, at der ikke findes data for livskvalitet, men vurderer at tilgængelige data for de øvrige effektmål som behandlingsophør grundet bivirkninger og den kvalitative gennemgang af bivirkninger til en vis grad afspejler patienternes livskvalitet.
- Der er ikke foretaget en metaanalyse af resultaterne fra de to studier på grund af forskelle i studiedesign.

## 9 Lægemidlets værdi

### 9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

*Hvilken værdi tilbyder lenalidomid sammenlignet med placebo som vedligeholdelsesbehandling til nyligt diagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, som har gennemgået behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte?*

Fagudvalget vurderer, at lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling efter højdosis kemoterapi med stamcellestøtte til patienter med nydiagnosticeret til patienter med knoglemarvskræft giver en stor merværdi sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

#### 9.1.1 Gennemgang af studier

Studie- og baselinekarakteristik af de inkluderede studier er opsummeret herunder og fremgår desuden af bilag 3. Udvalgte karakteristika for de inkluderede studier samt forhold i dansk praksis fremgår af bilag 4.

#### **CALGB (McCarthy 2012 [8] og Holstein 2017 [9])**

##### *Karakteristika*

Dette studie er et investigatorinitieret dobbeltblindet placebokontrolleret fase 3-studie med 460 patienter. Af disse fik 231 patienter lenalidomid (startdosis 10 mg/dag i 28/28 dage), og 229 fik placebo. CALGB inkluderer patienter 100-110 dage efter HDT/STS, forudgået af 2-12 måneders induktionsbehandling (maks. 2 regimer). Det primære endepunkt er tid til progression (tid fra HDT/STS til sygdomsprogression eller død uanset årsag). Sekundære endepunkter er samlet overlevelse (tid fra HDT/STS til død uanset årsag), komplet respons og gennemførlighed (feasibility) af den langvarige lægemiddeladministration. Desuden blev uønskede hændelser samt det eksploratoriske endepunkt 'sekundære primære maligniteter' rapporteret. 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.

#### *Population*

I CALGB-studiet var den mediane alder 59 år (fra 29-71 år), og lidt over halvdelen var mænd, hvilket svarer til alder og kønsfordelingen i en dansk population. Der var 75 % med ISS prognostisk stadie I, 6 % med stadie II og 2 % med stadie III (2 og 1 %) ved randomisering (efter induktionsbehandling). Da det prognostiske stadie i dansk praksis måles ved diagnose tidspunktet, er det ikke muligt at sammenligne studiepopulationen med den danske population i forhold til stadietindelingen.

Det er ikke velbeskrevet, hvilken induktionsbehandling patienterne har fået, men ca. 80 % har fået lenalidomid eller thalidomid som en del af induktionsbehandlingen. I den danske population er det en mindre andel, der får lenalidomid eller thalidomid som en del af induktionsbehandlingen. Fagudvalget anslår, at det gælder ca. 10 %.

Der mangler information om ISS på diagnosestadiet og om cytogenetik. På de foreliggende informationer vurderer fagudvalget, at populationen i studiet er sammenlignelig med danske patienter, der kunne være kandidater til vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid.

### **Myeloma XI (Jackson 2019 [17])**

#### *Karakteristika*

Myeloma XI er et ublindet randomiseret fase 3-studie med i alt 4.420 patienter. Der er 3 potentielle randomiseringer i studiet: induktionsbehandling, intensiveret behandling og vedligeholdelsesbehandling. Der var 1.971 patienter, der blev randomiseret til lenalidomid vedligeholdelsesbehandling eller observation. Studiet inkluderer nydiagnosticerede patienter med symptomatisk knoglemarvskræft og dermed både patienter, der er egnede til HDT/STS og patienter, der ikke er. I alt 1.137 patienter blev behandlet med lenalidomid vedligeholdelsesbehandling; 730 af dem efter højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. 834 patienter fik ingen vedligeholdelsesbehandling, 518 af dem havde fået højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. I de første 9 måneder af forsøget, hvor 442 patienter blev inkluderet i lenalidomidgruppen, var dosis 25 mg/dag i 21 dage ud af en cyklus på 28 dage. Herefter fortsatte forsøget med en lavere dosis, på 10 mg/dag i 21 ud af 28 dage. Der var mulighed for dosisøgning til 15 mg/dag. I studiet er angivet, at dosis blev ændret for 781/1.137 patienter (69 %). Patienterne fik behandlingen frem til sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger. De to primære effektmål er samlet overlevelse (tid fra randomisering til død uanset årsag eller sidste opfølgningstidspunkt) og progressionsfri overlevelse (tid fra randomisering til sygdomsprogression eller død uanset årsag). Sekundære effektmål er 'progressionsfri overlevelse 2' (tid fra randomisering til anden gang der er sygdomsprogression, start på tredje behandling eller død uanset årsag), tid til forbedret respons og toksicitet. Data blev rapporteret for subgrupper opdelt på egnethed til HDT/STS, selv om der ikke var statistisk styrke til at foretage disse analyser.

#### *Population*

Publikationen angiver kun baselinekarakteristika for hele populationen og dermed ikke isolerede karakteristika for subpopulationen, der var egnede til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. For den samlede population var gennemsnitsalderen 66 år (29-90), og 62 % var mænd. Prognostisk status på diagnose tidspunktet var fordelt på ISS I: 28,7 %, ISS II: 40 %, ISS III: 24,5 % og ukendt: 6,8 %.

Nogle karakteristika kan udledes af en figur med subgruppeanalyser (appendix til [17]) for populationen, som var kandidater til HDT/STS og fik lenalidomid:

- 63 % var mænd, og 21 % var over 65 år. Dette stemmer overens med danske forhold, hvor 58 % er mænd [14], og fagudvalget vurderer, at ca. en femtedel er over 65 år.

- Prognostisk status på diagnosetidspunktet var fordelt på ISS I: 34 %, ISS II: 36 %, ISS III: 22 % og ukendt: 8 %. Nogenlunde samme andele var gældende for populationen, som var kandidater til HDT/STS og *ikke* fik lenalidomid: ISS I: 35 %, ISS II: 40 %, ISS III: 19 % og ukendt: 6 %. Blandt danske patienter er fordelingen af prognostisk status på diagnosetidspunktet ISS I: 17,3 %, ISS II: 34,7 %, ISS III: 36,4 % og uoplyst 11,6 %. Dog vurderer fagudvalget, at for den population, der udvælges til HDT/STS, vil være en mindre andel med ISS III, idet blandt andet patienter med nyreinsufficiens ikke vil få behandlingen. Dermed er studiepopulationen sammenlignelig med den selekterede gruppe af patienter i dansk praksis, som vurderes at være kandidater til HDT/STS.
- I Myeloma XI opnår ca. 86 % mindst VGPR efter HDT/STS, hvilket er en lidt højere andel end i den danske population, hvor det for patienter under 65 år er 72 % [14]. Forskellen skyldes formentlig, at patienterne i Myeloma XI bliver randomiseret til intensiveret behandling (med cyklofosamid, bortezomib, og dexamethason) inden HDT, hvis patienten ikke har opnået VGPR efter induktion. Det er tilfældet for 7 vs. 8 % i henholdsvis lenalidomid- og observationsgruppen. I dansk praksis vil man ofte i stedet give konsoliderende behandling, hvis patienten ikke har VGPR efter HDT. I begge tilfælde vil andelen med VGPR øges, men på forskellige tidspunkter. Samlet vurderer fagudvalget, at andelen af patienter med VGPR vil være sammenlignelig i den patientgruppe, der er kandidater til vedligeholdelsesbehandling på det tidspunkt, hvor vedligeholdelsesbehandlingen skal opstartes.
- Alle patienterne i Myeloma XI har fået lenalidomid eller thalidomid som en del af induktionsbehandlingen. I den danske population er det en mindre andel, der får lenalidomid eller thalidomid som en del af induktionsbehandlingen. Fagudvalget anslår, at det gælder ca. 10 %. Fagudvalget vurderer, at denne forskel ikke har betydning for sammenligneligheden mellem studiepopulationen og dansk praksis, idet induktionsbehandlingen er tidsbegrænset.
- I Myeloma XI er der henholdsvis 14 og 11 % af patienter i lenalidomid- og observationsgruppen med højrisiko cytogenetik. Fagudvalget anslår, at andelen af patienter med højrisiko cytogenetik blandt danske patienter er lidt højere, ca. 20 %. Fagudvalget vurderer, at denne forskel ikke vil have afgørende betydning for effekten af vedligeholdelsesbehandling.

Fagudvalget vurderer, at populationen i studiet overordnet set er sammenlignelig med danske patienter, der kunne være kandidater til vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid.

### Sammenligning af studierne

En række forhold er forskellige i de to studier:

- *Dosering af vedligeholdelsesbehandlingen*: I CALGB fik patienterne 10 mg i 28/28 dage, øget til 15 mg efter 3 måneder. I Myeloma XI fik patienterne 25 mg i 21/28 dage, men efter en justering af protokollen efter 9 måneder (hvor 442 patienter var blevet inkluderet) blev dosis nedjusteret til 10 mg.
- *Varigheden af vedligeholdelsesbehandling*: I studierne blev patienterne behandlet med lenalidomid til progression eller intolabel toksicitet. I CALGB-studiet var der 86 patienter fra placebogruppen, der krydsede over til behandling med lenalidomid. Behandlingstiden fremgår af EMAs assessment report (EPAR) og er angivet til median 25,4 måneder i CALGB-studiet og 18 cyklusser a 28 dage i Myeloma XI-studiet.
- *Induktionsbehandling*: Der er forskel på brug af lenalidomid/thalidomid i induktionsbehandlingen.
- En mindre andel får intensiverende behandling efter induktionsbehandling i Myeloma XI. I CALGB gives ikke intensiverende behandling.
- I CALGB var det et inklusionskriterie, at patienterne havde minimum stable disease, men 79 og 82 % havde VGPR efter HDT/STS i henholdsvis lenalidomid- og placebogruppen. I Myeloma XI var kriteriet minimal response efter HDT/STS, men 85 og 86 % havde VGPR i henholdsvis lenalidomid- og observationsgruppen.

- I CALGB blev patienter med creatinin > 200 mikromol/l eller creatininclearance < 40 ml/min ekskluderet. I Myeloma XI var kriteriet creatinin < 500 mikromol/l.

For følgende forhold er det ikke muligt at vurdere forskellen mellem studierne, idet der ikke er tilstrækkelig information:

- Andelen, der fik lenalidomid som monobehandling eller i kombination med andre lægemidler ved første relaps, var i CALBG-studiet 25 %, mens det ikke er angivet i Myeloma XI.
- Der findes information om cytogenetik i Myeloma XI, men ikke i CALGB.
- Der findes information om prognostisk ISS stadiet i Myeloma XI, men ikke i CALGB.

Fagudvalget formoder, at randomiseringen sikrer en ligelig fordeling på de ukendte parametre mellem grupperne og vurderer derfor, at de manglende informationer ikke har betydning for vurderingen af behandlingens effekt.

### 9.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. En oversigt over resultaterne, opdelt i absolutte og relative effektestimater fremgår af tabel 1. Resultaterne er taget fra de to inkluderede studier, CALGB og Myeloma XI. Data fra CALGB er fra det nyeste data cut-off, 19. oktober 2016, publiceret i artiklen af Holstein et al. 2017. Data fra Myeloma XI er fra data cut-off den 23. oktober 2017, publiceret i artiklen af Jackson et al. 2018. Der er ikke foretaget en metaanalyse på grund af væsentlige forskelle mellem studierne (se afsnit 9.1.1).

Det kliniske spørgsmål er:

*Hvilken værdi tilbyder lenalidomid sammenlignet med placebo som vedligeholdelsesbehandling til nyligt diagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, som har gennemgået behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte?*

**Tabel 1. Oversigt over effektmål, deres vigtighed og effektmålsgruppe; forskel i absolutte tal, herunder mindste klinisk relevante forskel (MKRF), forskel i relative tal; den foreløbige værdi baseret på henholdsvis absolutte og relative estimater; samlet værdi for effektmålet; samlet kategori for lægemidlets værdi og kvalitet af den samlede evidens.**

Effektmål	Måleenhed	Vigtighed	Forskelse i absolutte tal		Forskelse i relative tal		Aggregeret værdi for det enkelte effektmål
			Forskelse [95 % CI]	Foreløbig værdi	Forskelse [95 % CI]	Foreløbig værdi	
<b>Overlevelse</b> (effektmålsgruppen dødelighed)	Median overlevelse (retningsgivende MKRF: 6 måneder)	Kritisk	CALGB: Forskelse i medianoverlevelse: 29,7 måneder (lenalidomid 113,8 versus placebo 84,1).	Kan ikke kategoriseres*	CALGB: HR 0,61 [0,46-0,81]	Stor merværdi (da øvre konfidensinterval < 0,85)	Stor merværdi
			Myeloma XI: Medianoverlevelse ikke nået ved en gennemsnitlig opfølgningstid på 31 måneder.	Kan ikke kategoriseres*	Myeloma XI: HR 0,69 [0,52-0,93]	Moderat merværdi (da øvre konfidensinterval < 0,95)	
<b>Behandlingsophør grundet bivirkninger</b> (effektmålsgruppen livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger)	Andel af patienter der ophører behandlingen pga. bivirkninger (Retningsgivende MKRF: 10 procentpoint Justeret MKRF: 5 procentpoint)	Kritisk	CALGB: 14,5 [8,7; 20,3] procentpoint flere der ophører behandlingen blandt patienter der får lenalidomid vedligeholdelsesbehandling frem for placebo.	Negativ værdi	CALGB: RR: 5.20 [2,11-12,83]	Negativ værdi (da nedre konfidensinterval > 1)	Negativ værdi
			Myeloma XI: ingen data	Kan ikke kategoriseres**	Myeloma XI: ingen data	Kan ikke kategoriseres**	
<b>Livskvalitet</b> (effektmålsgruppen livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger)	Ændring i point malt med EORTC QLQ-C30 (Retningsgivende MKRF: 10 point, Justeret MKRF: 5 point)	Vigtig	Ingen data	Kan ikke kategoriseres**	Ingen data	Kan ikke kategoriseres**	Kan ikke kategoriseres**
<b>Bivirkninger</b>	Kvalitativ gennemgang	Vigtig	Se tekst nedenfor tabellen.	Kan ikke kategoriseres***	-	Kan ikke kategoriseres***	Kan ikke kategoriseres***
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi på baggrund af samlet vurdering af effektmålene</b>				Stor merværdi			
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>				Moderat			

\*da der ikke findes valide metoder til at bestemme konfidensintervallet omkring forskellen i medianer, kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres.

\*\*da der ikke findes data for effektmål, kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres.

\*\*\*da effektmålet ikke kan kvantificeres, kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres.

#### *Overlevelse (kritisk)*

På det kritiske effektmål overlevelse er der for de relative effektforskelle grundlag for henholdsvis en stor klinisk værdi ud fra HR på 0,61 [0,46; 0,80] i CALGB-studiet og en moderat klinisk værdi ud fra en HR på 0,69 [0,52; 0,93] i Myeloma XI-studiet. De brede konfidensintervaller afspejler usikkerheden om estimerterne.

For den absolutte effekt kan værdien ikke kategoriseres. I CALGB-studiet er usikkerheden omkring effektestimaterne ukendt. I Myeloma XI-studiet var den mediane overlevelse ikke nået efter en gennemsnitlig opfølgningstid på 31 måneder. Det vil sige, at data ikke er modne, og den foreløbige værdi kan ikke kategoriseres.

Den mediane overlevelse i CALGB-studiet var 29,7 måneder længere for patienter, der er i vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid, sammenlignet med placebo. Den foreløbige værdi kan ikke kategoriseres, da der ikke kan beregnes et konfidensinterval omkring forskellen på medianer. Den absolutte forskel, baseret på punkttestimatet, er større end den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, hvilket understøtter en stor aggregeret værdi for effektmålet.

For det kritiske effektmål overlevelse vurderer fagudvalget, at lenalidomid vedligeholdelsesbehandling har en **stor merværdi** vedr. overlevelse (moderat evidenskvalitet).

#### *Behandlingsophør grundet bivirkninger (uønskede hændelser) (kritisk)*

I CALGB er der 18 % (42/231), der ophører med lenalidomid grundet uønskede hændelser og 3,5 % (5/142) i placebogruppen – en forskel på 14,5 procentpoint. Fra placebogruppen er der kun inkluderet patienter, der ikke krydsede over til behandling med lenalidomid. Den relative risiko er 5,20 [2,11-12,83]; det vil sige, at risikoen er ca. 2-13 gange større for at ophøre behandlingen med lenalidomid sammenlignet med placebo.

Den foreløbige værdi på baggrund af resultaterne fra CALGB-studiet er negativ for både absolutte og relative effektforskelle.

I Myeloma XI er andelen af patienter, der ophører med lenalidomid på grund af uønskede hændelser 22,8 % (167/730 patienter). Denne andel dækker over den samlede gruppe, der får lenalidomid i studiet; det vil sige både de, der var kandidater til HDT/STS forinden og de, der ikke var. Der findes således ikke data for gruppen af patienter, der var kandidater til HDT/STS.

Derfor kan den foreløbige værdi på baggrund af resultaterne fra Myeloma XI-studiet ikke kategoriseres for hverken de absolutte eller de relative effektforskelle.

Effektmålet behandlingsophør grundet bivirkninger blev i protokollen vurderet at være kritisk. Da der i studierne kun er rapporteret få alvorlige bivirkninger, vurderer fagudvalget at behandlingsophøret primært skyldes summen af flere ikkealvorlige bivirkninger. Da de fleste bivirkninger desuden er reversible ved behandlingsophør, vægter effektmålet mindre i den samlede vurdering.

For det kritiske effektmål ophør på grund af uønskede hændelser vurderer fagudvalget, at lenalidomid vedligeholdelsesbehandling har en **negativ værdi** (moderat evidenskvalitet).

#### *Livskvalitet (vigtig)*

Der er ikke identificeret studier, som rapporterer data for livskvalitet. Effekten på livskvalitet kan ikke kategoriseres som følge af manglende data.

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

I CALGB og Myeloma XI er rapporteret de hyppigste uønskede hændelser ved lenalidomid vedligeholdelsesbehandling, opdelt på grader af alvorlighed. Disse er gengivet i bilag 5.

Fagudvalget bemærker, at der er en lav forekomst af grad 3-4 uønskede hændelser, som er hændelser, der kan have en behandlingsmæssig konsekvens i form af dosisreduktion, behandlingspause eller behandlingsophør. De hyppigste bivirkninger er de hæmatologiske, som ofte kan håndteres ved dosisreduktion eller ved transfusioner og vækstfaktor.

Fagudvalget lægger vægt på, at bivirkningerne som regel vil ophøre, hvis behandlingen stoppes. Der er kun rapporteret få tilfælde af tromboembolier, som er den bivirkning, hvor der er størst risiko for en vedvarende betydning for patienten, der i nogle tilfælde vil skulle have langvarig antikoagulationsbehandling.

Fagudvalget påpeger, at vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid ikke er bivirkningsfrit, og at en del patienter er alment påvirket. Dette afspejles i den forholdsvis høje forekomst af grad 1-2 uønskede hændelser, som kan være meget generende for patienten og potentielt påvirker livskvaliteten. Disse uønskede hændelser har ikke nødvendigvis en behandlingsmæssig konsekvens, men summen af mange grad 1-2 bivirkninger kan tilsammen medføre, at en patient ønsker at ophøre behandlingen.

Der er en øget forekomst af sekundære primære maligniteter (SPM) ved anvendelse af lenalidomid (se bilag 6). I CALGB er der 16 versus 8 %, der får invasiv SPM, 9 versus 4 % der får hæmatologisk SPM og 8 versus 5 % der får solide SPM i henholdsvis lenalidomid- og placebogruppen. I Myeloma XI er forskellen mellem grupperne ikke angivet, men for den samlede population er der 1 %, der får hæmatologisk SPM og 3 %, der får solide SPM.

Dette skal afvejes overfor den risiko for død og gener, som patienternes knoglemarvskræft medfører. Derfor vurderer fagudvalget, at patientens mulighed for at få en potentielt effektiv behandling har større vægt end risikoen for at udvikle SPM. 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.

### 9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling efter højdosis kemoterapi med stamcellestøtte til patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft er samlet set vurderet som værende moderat. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 8 og 9.

## 10 Andre overvejelser

### *Risiko for udvikling af refraktæritet*

Refraktær sygdom er defineret ved sygdomsprogression under behandling med fuld dosering eller inden for 60 dage efter behandlingsophør.

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 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 patienterne responderer på senere behandlingslinjer.

I CALGB er der ikke forskel på den mediane overlevelse efter progression for patienter, der har fået lenalidomid vedligeholdelsesbehandling og patienter, der ikke har fået lenalidomid vedligeholdelsesbehandling [9]. Dette understøtter, at der ikke er forskel på effekten af de efterfølgende behandlinger.



I Myeloma XI er PFS 2 (tiden fra randomisering til progression efter relapsbehandling) ikke dårligere for patienter, der havde fået lenalidomid efter HDT/STS, hvilket understøtter, at der ikke er forskel på effekten af de efterfølgende behandlinger [15].

Fagudvalget pointerer, at der i Danmark findes behandlingsregimer uden lenalidomid, som kan anvendes i tilfælde af refraktæritet.

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 knoglemarvskræft, idet alle lægemidler til behandling af knoglemarvskræft uundgåeligt vil medføre refraktæritet med tiden. Fagudvalget vurderer, at der kan gives lenalidomid i fuld dosering i senere behandlingslinjer efter vedligeholdelsesbehandling i en lavere dosis.

#### *Begrundelse for valg af doseringsregime*

Lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling er godkendt til 28 dage uden pause. Denne dosering anvendes i CALGB-studiet, mens doseringen efter de første ni måneder af Myeloma XI ændres fra 28 til 21 dages behandling med 7 dages pause (21/28).

Bivirkningsmæssigt vurderer fagudvalget, at det er en fordel for patienter med den behandlingspause, der er ved 21/28 dage. Det er ikke muligt at vurdere, hvorvidt effekten på overlevelse påvirkes negativt af behandlingspausen, idet der også er forskel på dosis. På effektmålet PFS er der ingen forskel. Derfor vurderer fagudvalget, at behandlingsperioden vil være den samme, uanset hvilket doseringsregime der gives. Fagudvalget vurderer, at det er en fordel med dosering i 21 af 28 dage.

## 11 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling efter højdosis kemoterapi med stamcellestøtte til patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft giver en:

- Stor merværdi (evidensens kvalitet er samlet vurderet at være moderat)

For de patienter, som tåler behandlingen, er der en stor gevinst, selv om der er usikkerhed om effektestimaterne. For de patienter, der ophører behandlingen på grund af bivirkninger, vil disse sjældent være irreversible. Bivirkningerne optræder erfaringsmæssigt tidligt i behandlingsforløbet. Da patienterne møder hver 4. uge, vil bivirkninger kunne registreres og håndteres relativt kort tid efter opståen, hvorved irreversibilitet kan undgås. Bivirkningerne håndteres ved dosisreduktion og eventuelt ophør med vedligeholdelsesbehandlingen. Fagudvalget vurderer, at dette ikke vil påvirke den efterfølgende behandling.

Effektmålet behandlingsophør grundet bivirkninger blev i protokollen vurderet at være kritisk. Da der i studierne kun er rapporteret få alvorlige bivirkninger, og de fleste bivirkninger er reversible, har fagudvalget vurderet at effekten på overlevelse vægter højst i den samlede vurdering.

Ud fra en samlet vurdering af effekt og bivirkninger, herunder de sjældent forekommende irreversible i form af tromboembolier og sekundær malignitet, vurderer fagudvalget, at vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid har en stor merværdi.

## 12 Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Rådet er uenige i fagudvalgets vægtning af effektmålene i den samlede kategori. Rådet lægger vægt på den negative værdi for effektmålet behandlingsophør og den øgede forekomst af bivirkninger. Sammenholdt med den store værdi for effektmålet overlevelse vurderer Rådet at lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling har en moderat merværdi.

Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

## 13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Medicinrådet besluttede den 30. januar 2019 ikke at anbefale lenalidomid vedligeholdelsesbehandling som mulig standardbehandling efter højdosis kemoterapi med stamcellestøtte til patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft. I overensstemmelse hermed er anbefalingen i Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose), godkendt den 15. maj 2019, at lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling ikke anvendes rutinemæssigt. Denne behandlingsvejledning er fortsat gældende, indtil Medicinrådet eventuelt beslutter at ændre anbefalingen.

## 14 Referencer

1. Dansk Myelomatose Studiegroupe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2017. 2017;[Danish]. Tilgængelig fra: [www.myeloma.dk](http://www.myeloma.dk)
2. Dansk Myelomatose Studiegroupe. Dansk Myelomatose Database [internet]. [citeret 10. oktober 2017]. Tilgængelig fra: <http://www.myeloma.dk>
3. Komarova NL, Boland CR. Cancer: calculated treatment. *Nature*. 2013;499(7458):291–2.
4. 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* [internet]. 2012;366(19):1770–81. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1114083>
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* [internet]. 2017;4(9):e431–42. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30140-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30140-0)
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* [internet]. 2012;366(19):1782–91. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1114138>
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* [internet]. 2014;371(10):895–905. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1402888>
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. *J Clin Oncol* [internet]. 2017;35(29):3279–89. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.72.6679>
13. European Medicines Agency. Assessment report Revlimid. London: European Medicines Agency; 2017.
14. Dansk Myelomatose Studiegroupe. Dansk Myelomatose Database Årsrapport 2017. 2018;(december):1–73.
15. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2019;20(1):57–73. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30559051>
16. Amsler IG, Jeker B, Mansouri Taleghani B, Bacher U, Betticher D, Egger T, et al. Prolonged survival

with increasing duration of lenalidomide maintenance after autologous transplant for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* [internet]. 2019;60(2):511–4. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30616438>

17. Lund J, Gruber A, Lauri B, Duru AD, Blimark C, Swedin A, et al. Lenalidomide versus lenalidomide + dexamethasone prolonged treatment after second-line lenalidomide + dexamethasone induction in multiple myeloma. *Cancer Med* [internet]. 2018;7(6):2256–68. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29673108>
18. European Medicines Agency. Revlimid (lenalidomide) Overview. 2019.

## 15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende knoglemarvskræft (myelomatose)

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Ulf Christian Frølund Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Sjælland
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Asta Svirskaitė Overlæge	Region Nordjylland
Anja Klostergaard Afdelingslæge	Region Midtjylland
Per Trøllund Pedersen Specialeansvarlig overlæge	Region Syddanmark
Carsten Helleberg Overlæge	Region Hovedstaden
Lisbeth Egeskov Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Lise Heimark Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Anne Kærsgaard Mylin Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Myelomatose Studiegruppe
Jennifer A. F. Andresen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Tonny Studsgaard Pedersen Overlæge, klinisk lektor	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
Sekretariatets arbejdsgruppe: Louise Klokke Madsen (projekt- og metodeansvarlig) Karen Kleberg Hansen (projektdeltager) Annette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistisk chefkonsulent) Jesper Skov Neergaard (informationsspecialist) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

## 16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	28. august 2019	<p>Der er udarbejdet en ny vurderingsrapport, jf. Medicinrådets beslutning den 13. marts 2019 om på eget initiativ at foretage en ny vurdering med det formål at inddrage de nyeste data i vurderingsrapporten og skabe større klarhed om beslutningsgrundlaget.</p> <p>Følgende bemærkes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Søgestrategien er uændret, dog er søgningen afgrænset, så kun referencer, som er nyere end datoen for den tidligere søgning, identificeres.</li> <li>• I version 1.0 var datagrundlaget tre studier, hvoraf der ikke blev lagt vægt på to af disse, fordi de adskiller sig fra danske forhold. I version 2.0 er disse to studier ekskluderet af samme årsager, men datagrundlaget er udvidet med ét andet studie, publiceret efter godkendelse af vurderingsrapporten version 1.0. Datagrundlaget i version 2.0 er således to studier.</li> </ul> <p>Vurderingen af lægemidlet følger Medicinrådets nye metoder, som trådte i kraft den 1. januar 2019.</p>
1.0	30. januar 2018	Godkendt af Medicinrådet.

## 17 Bilag

### 17.1 Bilag 1: Søgestreng

#### Oprindelig søgning 2017

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: <b>315 referencer</b> (10. november 2017)	Resultat: <b>196 referencer</b> (10. november 2017)
Enkeltsøgstreng 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]))	

**Opdateret søgning 2019**

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	#13 <i>"conference abstract":pt or review:pt or nct*:au or "clinicaltrials gov":so or trialsearch:so</i>
#14 #10 AND #13	#14 <i>#12 not #13 with Cochrane Library publication date Between Oct 2017 and May 2019, in Trials</i>
#15 "Animals"[mh] NOT "Humans"[mh]	
#16 #14 NOT #15	
#17 ("2017/11/10"[Date - Create] : "3000"[Date - Create])	
#18 #16 AND #17	
Resultat: <b>61 referencer</b> (22. maj 2019)	Resultat: <b>12 referencer</b> (22. maj 2019)
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]) AND ("2017/11/10"[Date - Create] : "3000"[Date - Create])	

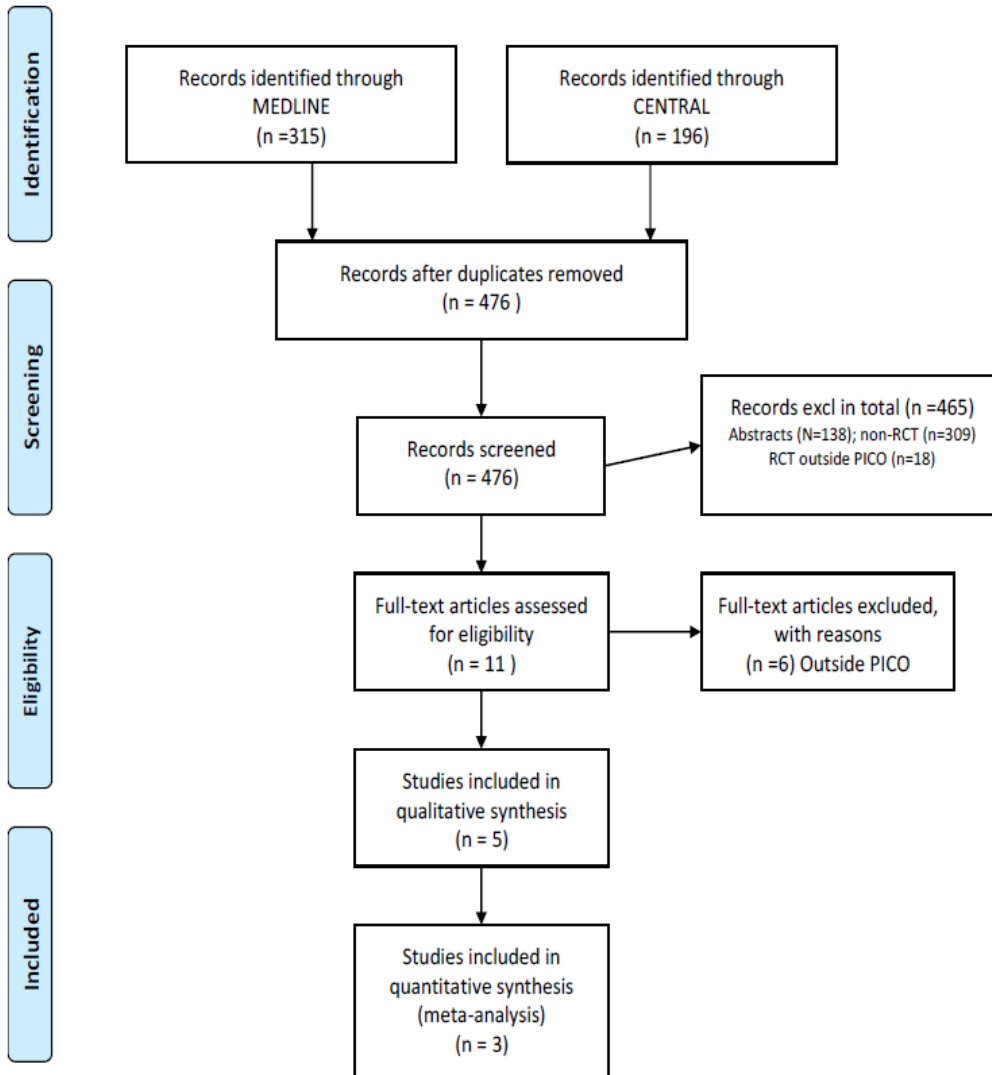
Kursiv: tilføjet siden oprindelig søgning

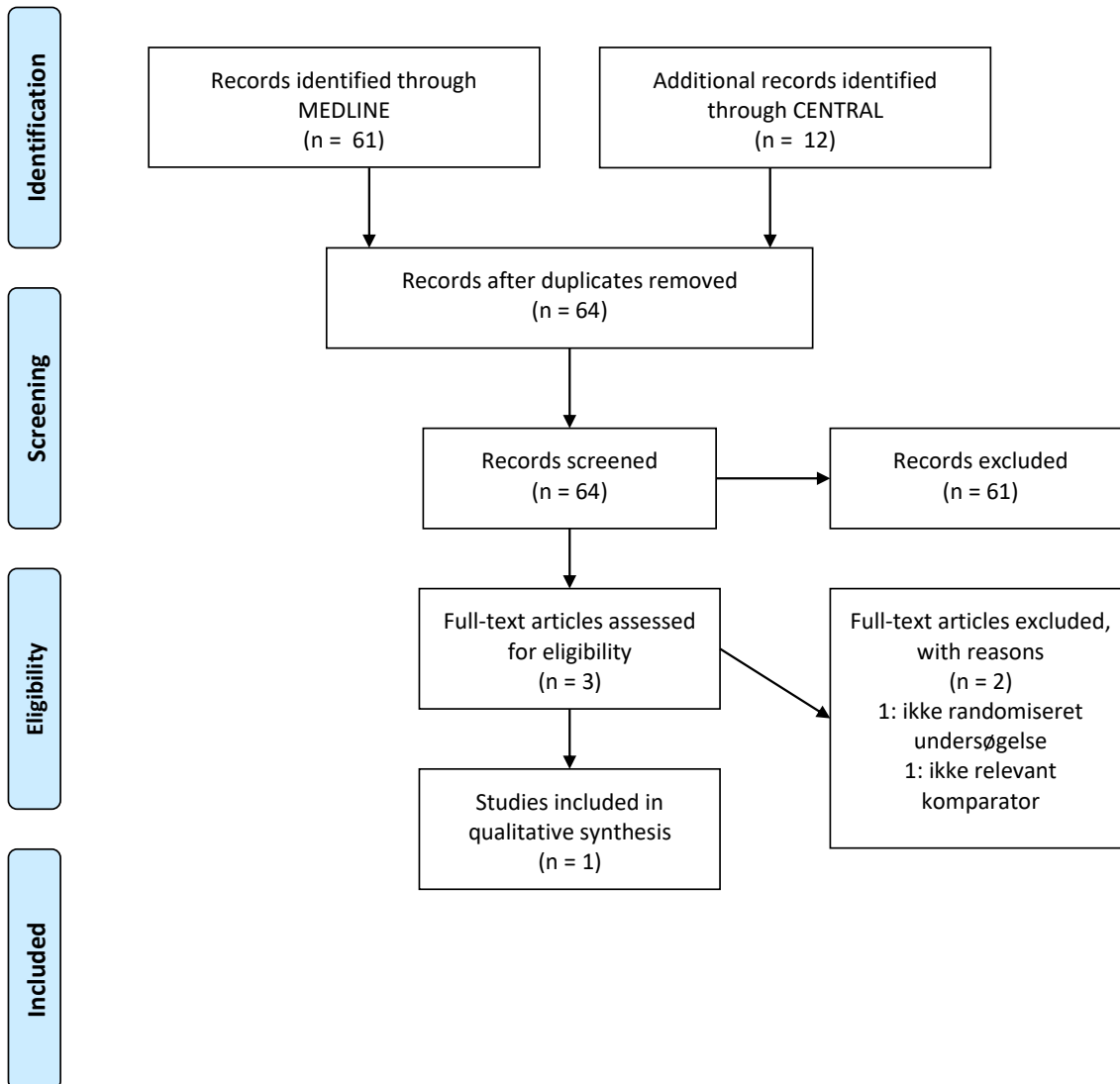
Hits: 73 i alt. Af disse var 9 dubletter. I alt 64 unikke resultater.



## 17.2 Bilag 2: PRISMA-diagrammer

### *Oprindelig søgning, 2017*



**Opdateret søgning, 2019**

**Referencer ekskluderet på baggrund af fuldtekst-screening samt årsag til eksklusion**

Reference	Årsag til eksklusion
1. Amsler IG et al. Prolonged survival with increasing duration of lenalidomide maintenance after autologous transplant for multiple myeloma. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2019 Feb;60(2):511-514. [16]	Ikke randomiseret undersøgelse.
2. Lund J et al. Lenalidomide versus lenalidomide + dexamethasone prolonged treatment after second-line lenalidomide + dexamethasone induction in multiple myeloma. <i>Cancer Med</i> . 2018 Jun;7(6):2256-2268. [17]	Ikke relevant komparator

### 17.3 Bilag 3: Studie- og baselinekarakteristik

<b>Trial name</b>	<i>CALGB</i>
<b>NCT number</b>	<i>NCT00114101</i>
<b>Objective</b>	<i>To determine the efficacy of CC-5013 (lenalidomide) in prolonging time to disease progression in patients with multiple myeloma after autologous stem cell transplant (ASCT)</i>
<b>Publications – title, author, journal, year</b>	<p><i>Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Giral S, Stadtmauer EA, Weisdorf DJ, Vij R, Moreb JS, Callander NS, van Besien K, Gentile TG, Isola L, Maziarz RT, Bashey A, Landau H, Martin T, Qazilbash MH, Rodriguez C, McClune B, Schlossman RL, Smith SE, Hars V, Owzar K, Jiang C, Boyd M, Schultz C, Wilson M, Hari P, Pasquini MC, Horowitz MM, Shea TC, Devine SM, Linker C, Anderson KC, McCarthy PL. 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 Sep;4(9):e431-e442. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30140-0. Epub 2017 Aug 17. Erratum in: Lancet Haematol. 2018 Aug;5(8):e332. Erratum in: Lancet Haematol. 2018 Dec;5(12):e608.</i></p> <p><i>McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, Giral S, Stadtmauer EA, Weisdorf DJ, Vij R, Moreb JS, Callander NS, Van Besien K, Gentile T, Isola L, Maziarz RT, Gabriel DA, Bashey A, Landau H, Martin T, Qazilbash MH, Levitan D, McClune B, Schlossman R, Hars V, Postiglione J, Jiang C, Bennett E, Barry S, Bressler L, Kelly M, Seiler M, Rosenbaum C, Hari P, Pasquini MC, Horowitz MM, Shea TC, Devine SM, Anderson KC, Linker C. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2012 May 10;366(19):1770-81. doi: 10.1056/NEJMoa1114083.</i></p>
<b>Study type and design</b>	<i>Double-blinded (Patient, investigator) randomized placebo-controlled phase 3 study. The study is no longer recruiting and has completed data collection for the primary outcome. Randomization took place between 90-100 days after transplantation. Enrolled patients were randomly assigned to either lenalidomid maintenance or placebo according to the following stratification factors: <math>\beta</math>-microglobulin, prior treatment with thalidomid and prior therapy with lenalidomid. Treatment assignments were unblinded in December 2009, and placebo treatment was stopped for all patients. Patients in the placebo arm were crossed over to the active arm at the discretion of the patient and treating physician.</i>
<b>Follow-up</b>	<i>Median follow-up of 89 months</i>
<b>Population (inclusion and exclusion criteria)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Patients must have active multiple myeloma requiring treatment (Durie-Salmon stage <math>\geq</math> 1) and have stable disease or be responsive to at least 2 months of any induction therapy; patients with smoldering myeloma are not eligible unless the disease has progressed to <math>\geq</math> stage 1</i></li> <li>• <i>No more than 12 months of any prior therapy, including CC-5013 and thalidomide</i></li> <li>• <i>Within 12 months of initiation of induction therapy</i></li> <li>• <i>No prior progression after initial therapy; in addition, no more than two regimens will be allowed excluding dexamethasone alone</i></li> <li>• <i>No prior peripheral blood, bone marrow, or solid organ transplant</i></li> <li>• <i>Patients must have peripheral blood stem cell collection of <math>\geq</math> 2 x 10<sup>6</sup> cluster of differentiation (CD)34+ cells/kg (patient body weight) and preferably 5 x 10<sup>6</sup> cells/kg (patient body weight); stem cells may be collected at any time prior to transplant; peripheral blood stem cell collection may occur before or after registration</i></li> <li>• <i>Patients must have Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0-1</i></li> <li>• <i>Patients must have diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) &gt; 50% predicted with no symptomatic pulmonary disease</i></li> <li>• <i>Patients must have left ventricular ejection fraction (LVEF) <math>\geq</math> 40% by multi gated acquisition scan (MUGA) or echocardiogram</i></li> <li>• <i>Patients must not have uncontrolled diabetes mellitus</i></li> <li>• <i>Patients must not have an active serious infection</i></li> <li>• <i>Patients must not be human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B surface antigen (HBsAg), or hepatitis (Hep) C positive</i></li> <li>• <i>Patients must be non-pregnant and non-nursing; women of childbearing potential must have a negative serum or urine pregnancy test with a sensitivity of at least 25 mIU/mL 10-14 days prior to registration and repeated within 24 hours prior to the first dose of lenalidomide; in addition, women of childbearing potential taking lenalidomide must have a pregnancy test performed by the doctor weekly during the first 4 weeks of treatment, and then every 4 weeks if menses are regular and every 2 weeks if menses are irregular, and then 30 days following the last dose of lenalidomide; women of childbearing potential must either commit to continued abstinence from heterosexual intercourse or begin two acceptable methods of birth control - one highly effective method (intrauterine device [IUD], hormonal, tubal ligation, or partner's vasectomy), and one additional effective method (latex condom, diaphragm, or cervical cap) - at the same time, at least 4 weeks before she begins lenalidomide therapy; "women of childbearing" potential is defined as a sexually mature woman who has not undergone a hysterectomy or who has had menses at any time in the preceding 24 consecutive months; men must agree not to</i></li> </ul>

	<p>father a child and must use a latex condom during any sexual contact with women of childbearing potential while taking lenalidomide and for 4 weeks after therapy is stopped, even if they have undergone a successful vasectomy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute neutrophil count (ANC) <math>\geq 1000/\mu\text{L}</math></li> <li>• Platelets <math>\geq 100,000/\mu\text{L}</math></li> <li>• Creatinine clearance* <math>\geq 40 \text{ cc/min}</math></li> <li>• To be calculated by method of Cockcroft-Gault or after 24-hour urine collection</li> <li>• Creatinine <math>\leq 2 \text{ mg/dL}</math></li> <li>• Total bilirubin <math>\leq 2 \text{ mg/dL}</math></li> <li>• Aspartate aminotransferase (AST) <math>\leq 3 \times</math> upper limits of normal</li> <li>• Alkaline phosphatase <math>\leq 3 \times</math> upper limits of normal</li> <li>• Urine (U)-human chorionic gonadotropin (HCG) or serum HCG negative (if patient of childbearing potential)</li> </ul>
<b>Intervention</b>	Lenalidomid 10 mg p.o. once daily. After three months dose can be raised to 15 mg. 231 patients were allocated to the lenalidomid arm.
<b>Baseline characteristics</b>	Describe the relevant baseline characteristics of the patient population, i.e., <ul style="list-style-type: none"> <li>- age (median, range): 59 (29-71)</li> <li>- gender, male (n, %): 25 (54 %)</li> <li>- Sygdomsstadie: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ISS I: 347 (75 %)</li> <li>- ISS II: 26 (6 %)</li> <li>- ISS III: 7 (2 %)</li> <li>- Ukendt: 79 (17 %)</li> </ul> </li> <li>- performance status:</li> <li>- previous treatments</li> <li>- average weight / body surface area</li> <li>- organ function.</li> </ul>
<b>Primary and secondary endpoints</b>	State the primary and secondary outcomes of the study. E.g.: The primary endpoint was progression-free survival as assessed by the investigator, according to RECIST version 1.1. Secondary endpoints were overall survival, confirmed objective response according to RECIST version 1.1, response duration, progression-free survival assessed by an independent review facility, health-related quality of life (HRQoL) as assessed by QLQ-C30, and safety.
<b>Method of analysis</b>	State the method of analysis, i.e., intention-to-treat or per-protocol. E.g.: All efficacy analyses were intention-to-treat analyses. We used the Kaplan–Meier method to estimate rates of progression-free survival and overall survival, and a stratified log-rank test for treatment comparisons.
<b>Subgroup analyses</b>	For each analysis, provide the following information: <ul style="list-style-type: none"> <li>- characteristics of included population</li> <li>- method of analysis</li> <li>- prespecified or post hoc</li> <li>- assessment of validity, including statistical power of the analysis.</li> </ul>

<b>Trial name</b>	Myeloma XI
<b>NCT number</b>	ISRCTN registry, number ISRCTN49407852 clinicaltrialsregister.eu, number 2009-010956-93
<b>Objective</b>	We aimed to assess lenalidomide maintenance versus observation in patients with newly diagnosed multiple myeloma, including cytogenetic risk and transplantation status subgroup analyses.
<b>Publications – title, author, journal, year</b>	Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> [internet]. 2019;20(1):57–73. [17]
<b>Study type and design</b>	<b>open-label</b> , randomised, phase 3, adaptive design trial with three randomization stages done at 110 National Health Service hospitals in England, Wales, and Scotland. There were three potential <b>randomisations</b> in the study: at trial entry for all patients to allocate induction treatment separately for those considered eligible or ineligible for transplantation; after induction treatment for those patients with a suboptimal response to treatment (minimal or partial response) to allocate induction intensification; and at the completion of induction and intensification or autologous stem-cell transplantation (where applicable) to allocate maintenance treatment.  This report is concerned with the results of the randomisation to maintenance treatment. A computer-generated minimization algorithm was used to avoid chance imbalances in six variables measured at trial entry: $\beta_2$ macroglobulin ( $<3 \cdot 5 \text{ mg/L}$ vs $3 \cdot 5$ – $<5 \cdot 5 \text{ mg/L}$ vs $\geq 5 \cdot 5 \text{ mg/L}$ vs or unknown), haemoglobin ( $<115 \text{ g/L}$ vs

	<p>≥115 g/L for men; &lt;95 g/L vs ≥95 g/L for women), corrected serum calcium (&lt;2 · 6 mmol/L vs ≥2 · 6 mmol/L), serum creatinine (&lt;140 µmol/L vs ≥140 µmol/L), platelets (&lt;150 × 10<sup>9</sup> cells per L vs ≥150 × 10<sup>9</sup> cells per L), and centre (each centre is listed in the appendix pp 2–4).</p>
Follow-up	<p>median follow-up of 18 months. The study is closed for accrual, but follow-up continues for planned long-term analysis.</p>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><b>Participants with the following characteristics are eligible for this trial:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aged 18 years or greater.</li> <li>- Newly diagnosed as having symptomatic multiple myeloma or non-secretory multiple myeloma (see Appendix A for definitions) based on: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paraprotein (M-protein) in serum and/or urine.</li> <li>- Bone marrow clonal plasma cells or plasmacytoma.</li> <li>- Related organ or tissue impairment and/or symptoms considered by the clinician to be myeloma related.</li> </ul> </li> <li>- Provide written informed consent.</li> <li>- Women of childbearing potential and male participants whose partner is a woman of child bearing potential must be prepared to use contraception in accordance with (and consent to) the Celgene-approved process for thalidomide and lenalidomide Risk Management and Pregnancy Prevention, or commit to absolute and continuous abstinence (true abstinence is acceptable when this is in line with the preferred and usual lifestyle of the subject. Periodic abstinence [e.g. calendar, ovulation, symptothermal or post-ovulation methods] and withdrawal are not acceptable methods of contraception.). Contraception must be used during treatment and for 3 months following bortezomib or cyclophosphamide treatment.</li> <li>- Women of child bearing potential must have a negative pregnancy test performed by a healthcare professional in accordance with the Celgene-approved process for thalidomide and lenalidomide Risk Management and Pregnancy Prevention. Two methods of reliable contraception must be used, this must include one highly effective method and one additional effective (barrier) method. FCBP must be referred to a qualified provider of contraceptive methods if needed. Examples of highly effective and additional effective methods of contraception are listed in Appendix G.</li> </ul> <p><b>Participants with the following characteristics are eligible for randomisation to maintenance treatment:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Completed randomised induction treatment (a minimum of 4 cycles of CTD, or CCRD, a minimum of 6 cycles of CTDA or RCDa and, if required according to response / randomisation allocation, VCD for a maximum of 8 cycles) in accordance with Myeloma XI protocol</li> <li>- Reached maximal response to randomised induction chemotherapy</li> <li>- Received at least 100 mg/m<sup>2</sup> high-dose melphalan if entered into the Intensive pathway</li> </ul> <p><b>Participants with the following characteristics are ineligible for this trial:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Asymptomatic myeloma (Appendix A).</li> <li>- Solitary plasmacytoma of bone (Appendix A). (Participants with previous solitary plasmacytoma now progressed to symptomatic or non-secretory myeloma are eligible).</li> <li>- Extramedullary plasmacytoma (without evidence of myeloma).</li> <li>- Previous or concurrent active malignancies.</li> <li>- Documented diagnosis of Myelodysplastic Syndrome (MDS).</li> <li>- Previous treatment for myeloma, except the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Local radiotherapy to relieve bone pain or spinal cord compression</li> <li>• Prior bisphosphonate treatment</li> <li>• Corticosteroids</li> </ul> </li> <li>- Known history of allergy contributable to compounds containing boron or mannitol.</li> <li>- Grade 2 or greater (NCI criteria) peripheral neuropathy.</li> <li>- Acute renal failure (unresponsive to up to 72 hours of rehydration, characterised by creatinine &gt;500 µmol/L or urine output &lt;400 mL/day or requirement for dialysis).</li> <li>- Lactating or breastfeeding.</li> <li>- Patient has active or prior hepatitis C.</li> </ul> <p><b>Participants with the following characteristics are ineligible for randomisation to maintenance treatment:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Failed to respond (PD or NC) to lenalidomide (RCD(a) / CCRD) induction - Failed to respond (NC) to all protocol treatment (i.e. no response achieved since trial entry) - Received any other anti-myeloma treatment, apart from their randomised treatment allocations - Progressive disease (PD) or relapse from CR. (Note: increase in size of lytic lesions on radiological investigation and/or development of hypercalcaemia automatically places participants in the progressive disease category) - Pregnant, lactating or breastfeeding, or women of childbearing potential and male participants whose partner is a woman of child bearing potential unprepared to use contraception in accordance with the Celgene approved process for lenalidomide Risk Management and Pregnancy Prevention, or commit to absolute and continuous abstinence - Previous or concurrent active malignancies - Documented diagnosis of Myelodysplastic Syndrome (MDS).</li> </ul>
Intervention	<p>I alt 1137 patienter blev behandlet med lenalidomid vedligeholdelsesbehandling, 730 af dem efter højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. I de første 9 måneder af forsøget, hvor 442 patienter blev inkluderet i lenalidomidgruppen, var dosis 25 mg/dag i 21 dage ud af en cyklus på 28 dage. Herefter fortsatte forsøget med</p>

	<i>en lavere dosis, på 10 mg/dag i 21 ud af 28 dage. Patienterne fik behandlingen frem til sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger.</i>
<b>Baseline characteristics</b>	<i>Baseline characteristics er ikke opgivet for patienter der har fået HDT/STS. For hele populationen gælder:</i> - age (median, range): 66 (29-90) - gender distribution (male, n, %) 1223 (62 %) - performance status - ISS I: 566 (28,7 %) - ISS II: 788 (40 %) - ISS III: 483 (24,5 %) - Ukendt: 134 (6,8 %)
<b>Primary and secondary endpoints</b>	<i>The co-primary endpoints of the maintenance evaluation of the trial were progression-free survival and overall survival. Progression-free survival was defined as the time from maintenance randomisation to progressive disease or death from any cause. Overall survival was defined as the time from maintenance randomisation to death from any cause or last follow-up.</i> <i>Secondary endpoints were progression-free survival 2, defined as the time from maintenance randomisation to the date of second progressive disease, start of third antimyeloma treatment, or death from any cause; the time to improved response; and toxicity.</i>
<b>Method of analysis</b>	<i>Efficacy analyses were done by intention to treat, including all patients randomly assigned to either lenalidomide alone or observation. The safety population included all patients who received at least one dose of maintenance therapy or those were assigned to observation. Patients randomly assigned during a transient period of the trial to the combination of lenalidomide and vorinostat (n=307), as per the protocol modification on Sept 14, 2011, were excluded from this analysis and will be reported elsewhere.</i>
<b>Subgroup analyses</b>	<i>prespecified subgroup analyses by transplantation status (eligible/not eligible)</i> <i>“our subgroup analyses were not powered and therefore are not conclusive and warrant further investigation.”</i>

#### 17.4 Bilag 4: Karakteristika for identificerede studier og dansk praksis

	<b>CALGB Lenalidomid vs. placebo</b>	<b>Myeloma XI Lenalidomid vs. observation</b>	<b>IFM Lenalidomid vs. placebo</b>	<b>GIMEMA Lenalidomid vs. observation</b>	<b>Dansk praksis</b>
<b>Design</b>	Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multicenter, fase 3.  Efter en median opfølgningstid på 18 måneder blev studiet afblindet, og af de tilbageværende 128 patienter i placebogruppen krydsede 86 over til lenalidomid. Analyser blev udført ifølge ITT-populationen	Randomiseret, ublindat, adaptivt design, multicenter, fase 3.  3 potentielle randomiseringer: induktionsbehandling, intensiveret behandling, vedligeholdelsesbehandling.	Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multicenter, fase 3	Randomiseret ublindat, multicenter, fase 3	-
<b>Opfølgningstid, median</b>	91 mdr. (fra randomisering efter HDT)	31 mdr. (fra randomisering efter HDT)	45 mdr. (fra randomisering efter HDT)	51 mdr. (fra før induktion)	-
<b>Lande</b>	USA	England, Wales, Skotland	Frankrig, Belgien, Schweiz	Italien, Israel	-
<b>Inklusionsperiode</b>	Apr. 2005-jul. 2009	Jan. 2011-aug. 2017	Jul 2006-aug. 2008	Nov. 2007-jul. 2009	-
<b>Antal patienter</b>	460 (231 lenalidomid, 229 placebo)	1.971 randomiseret til vedligeholdelsesbehandling (1.137 lenalidomid, 834 observation). Heraf transplantationseligibile: 1.248 (730 lenalidomid, 518 Observation)	614 (307 lenalidomid, 307 placebo)	135 der havde fået HDT (67 lenalidomid, 68 ingen)	-
<b>Alder</b>	18-70 år (median 59 år)	< 70 år (median 66 år for hele populationen; 78-79 % af HDT-pt. er ≤ 65 år)	< 65 år (mean 55 år)	≤ 65 år (median 57 år)	-
<b>Funktionsniveau (inklusionskriterie)</b>	ECOG ≤ 1	-	-	Karnofsky ≥ 60 %	-
<b>ISS sygdomsstadie (len vs. komparator)</b>	(ved randomisering) I (77 og 74 %) II (5 og 7 %) III (2 og 1 %)	(ved diagnose) I: 29 og 29 % II: 39 og 42 % III: 26 og 23 % Ukendt: 7 og 6 %	(ved randomisering) I: 43 og 49 II: 35 og 36 III: 22 og 15	(ved randomisering) I: 55 vs. 51 % II: 29 vs. 30 % III: 17 vs. 19 %	-
<b>Inklusion</b>	Minimum SD efter HDT. Inkluderet 2-12 måneder induktionsbehandling (maks. 2 regimer)	Minimum MR efter HDT. Inkluderet før induktion	Minimum SD efter HDT. Inkluderet ≤ 6 mdr. efter 1 eller 2 HDT	Minimum SD efter HDT. Inkluderet før induktion	-

<b>Stratificering ved randomisering</b>	Beta-2-mikroglobulin (2,5 mg/L) Induktion med thalidomid (+/-) Induktion med lenalidomid (+/-)	Induktionsbehand-ling Intensifikationsbe-handling Behandlingscenter	Beta-2-mikroglobulin (3 mg/L) Del 13q (FISH) Respons efter HDT (CR/VGPR vs. PR/SD)	ISS (I/II vs. III) Alder (≤ 60 år vs. 61-65 år)	-
<b>Respons ved randomisering</b> (len vs. komparator)	CR: 29 vs. 34 % ≥ PR: 79 vs. 82 %	≥ VGPR: 85 vs. 86 % PR/MR: 13 vs. 12 %	≥ VGPR: 61 vs. 59 % PR: 38 vs. 39 %	-	-
<b>Respons - bedst under vedligehold</b> (len vs. komparator)	-	-	≥ VGPR: 84 vs. 76 % PR: 15 vs. 23 %	CR: 35 vs. 29 % VGPR: 28 vs. 24 % PR: 24 vs. 30 %	-
<b>Induktion</b> (len vs. komparator)	Hvilken som helst induktionsbehandling af maks. 12 måneders varighed og maks. 2 forskellige  Bortezomibholdigt regime: 40 % Lenalidomidholdigt regime: 35 % Thalidomidholdigt regime: 45 %	Minimum fire cyklusser: Cyklofosfamid, thalidomid og dexamethason (CTD): 236 (21%) Cyklofosfamid, lenalidomid og dexamethason (CRD): 260 (23%) Carfilzomib, Cyklofosfamid, Lenalidomid og dexamethason (KCRD): 234 (21%)  Patienter med suboptimalt respons på induktionsbehandlingen blev randomiseret til intensiveret behandling (VCD max. X 8). Dette var aktuelt for en lille andel af patienterne (7 vs. 8 %).	VAD (46 vs. 51 %) BorDex (46 vs. 44 %) Andre (8 vs. 5 %)  Induktion ”reinforced” med cyclofosfamid, etoposid, cisplatin, og dexamethason (26 vs. 24 %)	4 serier a 28 dage: LenDex	4 serier BorCyDex BorLenDex
<b>HDT antal</b> (len vs. komparator)	1	1	1 (79 vs. 79 %) 2 (21 vs. 21 %)	Ikke angivet, men planmæssigt skulle alle have 2 HDT	Evt. 2. HDT (< 5 %)
<b>Tid HDT - Randomisering</b>	100-110 dage (median 3,3 måneder)	100 dage	Maks. 6 måneder (median 3 mdr., range 1-8 mdr.)	Indenfor 3 måneder efter 2. HDT	<i>Efter 2-3 mdr. vurderes om der er behov for konsolidering (ved utilstrækkeligt respons eller højdiriko cytogenetik)</i>
<b>Konsolidering</b>	Ingen	Ingen	2 serier a 28 dage: lenalidomid 25 mg dag 1-21 (5 vs. 7 % fik ikke konsolidering)  21 % fik 2. HDT	273 patienter randomiseret til:  6 serier a 28 dage: melphalan, prednison, lenalidomid (n = 132)  <i>ELLER</i>	BorLenDex LenDex



				1 serie a 4 mdr. melphalan + HDT (n = 141)	
<b>Vedligehold - dosis</b>	Startdosis lenalidomid 10 mg dagligt, kan øges til 15 mg efter 3 måneder	Lenalidomid 25 mg i 21/28 dage. Protokolændring efter 442 patienter: allokering til lenalidomid 10 i 21/28 dage	Lenalidomid 10 mg dagligt øget til 15 mg efter 3 måneder	Lenalidomid 10 mg i 21/28 dage. Ingen dosisøgning	-
<b>Vedligehold - varighed</b>	Til progression eller intolerable bivirkninger. Gennemsnitlig behandlingstid: 30 mdr.	Til progression eller intolerable bivirkninger	Til progression, intolerable bivirkninger eller tilbagetrækning af samtykke, <u>men</u> stoppet før tid pga. SPM (januar 2011), hvor der var 104 patienter tilbage i lenalidomid-gruppen og 35 i placebogruppen	Til progression eller uacceptable bivirkninger  Median opfølgning fra start af vedligeholdelsesbehandling: 39 mdr.	-
<b>Cross-over</b>	December 2009	Nej	Nej	Nej	-
<b>Tromboseprofylakse</b>	Ja	Ja (første 3 mdr.)	Nej	?	
<b>Unblinded</b>	December 2009: 86/128 i placebogruppen opstartet lenalidomid	-	Juli 2010, hvor 27 % i lengruppen og 15 % i placebogruppen var stoppet med behandlingen pga. uønskede hændelser	-	-
<b>Behandling ved progression efter vedligeholdelsesbehandling</b> (andel ud af de patienter der fik efterfølgende behandling)	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 16/108 (15 %) Bor 54/108 (50 %) Thal 10/108 (9 %) Kemo uden nye lægemidler 23/108 (21 %)  Placebogruppe Len 90/173 (52 %) Bor 30/173 (17 %) Thal 7/173 (4 %) Kemo uden nye lægemidler 19/173 (11 %)	(induktionsbehandlingen fortsættes ved progression)  Lengruppe IMiD: 0 Bor: 32/32 (100 %) Other 0  Placebogruppe Len 0 Bor 26/30 (87 %) Other 4/30 (13 %)	DaraLenDex EloLenDex CarLenDex IxaLenDex DaraBorDex CarDex

BorDex: bortezomib, dexamethasone, CR: complete response, FISH: fluorescence in situ hybridization, HDT: højdosis kemoterapi, PR: partial response, SD: stable disease, SPM: sekundære primære maligniteter, VAD: vincristine, doxorubicin, dexamethasone, VGPR: very good partial response

### 17.5 Bilag 5: Uønskede hændelser rapporteret i de inkluderede studier

	<b>CALGB [9]<sup>a</sup></b>	<b>Myeloma XI [15]<sup>b</sup></b>
<i>Trombocytopeni (lavt antal blodplader)</i>	Grad 1: 32 % Grad 2: 14 % Grad 3: 10 % Grad 4: 5 % Grad 5: 0	Grad 1-2: 45 % Grad 3: 4 % Grad 4: 2 % Grad 5: 0
<i>Neutropeni (lavt antal hvide blodlegemer)</i>	Grad 1: 6 % Grad 2: 16 % Grad 3: 35 % Grad 4: 15 % Grad 5: 0	Grad 1-2: 38 % Grad 3: 28 % Grad 4: 5 % Grad 5: 0
<i>Neutropeni med feber</i>	Grad 1: 1 % Grad 2: 0 Grad 3: 6 % Grad 4: < 1 % Grad 5: 0	-
<i>Leukopeni (lavt antal hvide blodlegemer)</i>	Grad 1: 2 % Grad 2: 2 % Grad 3: 12 % Grad 4: 1 % Grad 5: 0	-
<i>Lymfopeni</i>	Grad 1: 1 % Grad 2: 1 % Grad 3: 9 % Grad 4: < 1 % Grad 5: 0	-
	<i>Hæmoglobin</i> Grad 1: 6 % Grad 2: 3 % Grad 3: 4 % Grad 4: 1 % Grad 5: 0	<i>Blodmangel</i> Grad 1-2: 60 % Grad 3: 4 % Grad 4: < 1 % Grad 5: 0
<i>Tromboembolier (blodpropper), herunder blodpropper i lungerne</i>	-	<i>Lungeemboli</i> Grad 3: 0,5 % Grad 4: 0,1 % <i>Andre embolier</i> Grad 3: 0,4 % Grad 4: 0 <i>Tromboembolisk hændelse</i> Grad 3: 0,1 % Grad 4: 0
	<i>'Conduction abnormality'</i> Grad 1: 0 Grad 2: 0 Grad 3: < 1 % Grad 4: 0 Grad 5: 0	<i>Hjertelidelser</i> Grad 1-2: 0 Grad 3: 0 Grad 4: 0 Grad 5: < 1 %
	<i>Vaskulær</i> Grad 1: 0 Grad 2: 0 Grad 3: 0 Grad 4: 0 Grad 5: < 1 %	-
<i>Blodforgiftning</i>	-	Grad 1-2: < 1 % Grad 3: 1 % Grad 4: 1 % Grad 5: < 1 %
<i>Infektioner</i>	<i>Infection (documented clinically or microbiologically)</i> Grad 1: < 1 % Grad 2: 2 % Grad 3: 6 %	<i>lower or upper respiratory tract</i> Grad 1-2: 24 % Grad 3: 8 % Grad 4: < 1 %

	Grad 4: 1 % Grad 5: 0 <i>Infection with normal absolute neutrophil count or grade 1 or 2</i> Grad 1: 0 Grad 2: 3 % Grad 3: 6 % Grad 4: 0 Grad 5: < 1 %	Grad 5: < 1 % <i>Other infections and infestations:</i> Grad 1-2: 9 % Grad 3: 2 % Grad 4: 0 Grad 5: 0
<i>Fatigue (udmattende træthed)</i>	Grad 1: 4 % Grad 2: 4 % Grad 3: 0 Grad 4: 0 Grad 5: 0	Grad 1-2: 33 % Grad 3: 1 % Grad 4: 0 Grad 5: 0 <i>(Fatigue or lethargy)</i>
<i>Perifer neuropati (nerveskade i hænder og fødder)</i>	-	Grad 1-2: 29 % Grad 3: 1 % Grad 4: 0 Grad 5: 0
<i>Hoste</i>	-	Grad 1-2: 13 % Grad 3: < 1 % Grad 4: 0 Grad 5: 0
<i>Udslæt</i>	Grad 1: 10 % Grad 2: 10 % Grad 3: 4 % Grad 4: 0 Grad 5: 0	Grad 1-2: 14 % Grad 3: 1 % Grad 4: < 1 % Grad 5: 0
<i>Smerter</i>	<i>Smerter</i> Grad 1: 3 % Grad 2: 2 % Grad 3: 3 % Grad 4: 0 Grad 5: 0	<i>Muskelsmerter</i> Grad 1-2: 12 % Grad 3: 0 Grad 4: < 1 % Grad 5: 0 <i>Ledsmerter</i> Grad 1-2: 10 % Grad 3: < 1 % Grad 4: 0 Grad 5: 0 <i>Rygsmarter</i> Grad 1-2: 16 % Grad 3: < 1 % Grad 4: 0 Grad 5: 0
	-	<i>Forstoppelse</i> Grad 1-2: 28 % Grad 3: < 1 % Grad 4: 0 Grad 5: 0
	-	<i>Kvalme</i> Grad 1-2: 13 % Grad 3: < 1 % Grad 4: 0 Grad 5: 0
	<i>Diarré</i> Grad 1: 23 % Grad 2: 16 % Grad 3: 5 % Grad 4: 0 Grad 5: 0	-

<sup>a</sup> adverse events that occurred in at least 10 % of patients for grades 1–2, at least 2 % of patients for grades 3–4, or any patients for grade 5.

<sup>b</sup> grade 1 or 2 adverse events occurring in at least 10 % of patients and grade 3 or 4 events in at least 1 % of patients (the rest of the grade 3 and 4 adverse events are in the appendix pp 26–28). All grade 5 events are shown.

## 17.6 Bilag 6: sekundære primære maligniteter

EPAR [18]	CALGB [9] <sup>a</sup> Lenalidomid (n=231)	Myeloma XI [15]
An increase of second primary malignancies (SPM) has been observed in clinical trials in previously treated myeloma patients receiving lenalidomide/dexamethasone (3.98 per 100 person-years) compared to controls (1.38 per 100 person-years). Non-invasive SPM comprise basal cell or squamous cell skin cancers. Most of the invasive SPMs were solid tumour malignancies.	<b>Haematological</b> Myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukaemia (n=10); B-cell acute lymphoblastic leukaemia (n=6); Hodgkin's lymphoma (n=1); Waldenstrom macroglobulinaemia (n=1) <b>Solid tumour</b> Breast (n=3); colon (n=3); prostate (n=2); endometrial (n=2); glioblastoma multiforme (n=1); melanoma (n=1); papillary thyroid (n=1); salivary gland carcinoma (n=1) <b>Non-invasive</b> Squamous cell carcinoma (n=5); basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma (n=3); ductal carcinoma in situ (n=2); basal cell carcinoma (n=1)	<b>3-year cumulative incidence</b> Lenalidomide: 5,3% [3,6; 7,1] Observation: 3,1% [1,8; 4,5]; HR 1,85 [1,18; 2,90]; appendix p 5). <b>Overall incidence of second primary malignancies per 100 patient-years</b> Lenalidomide: 2,4 [1,9; 3,1] Observation: 1,4 [1,0; 2,0] <b>3-year cumulative incidence of deaths related to second primary malignancies</b> Lenalidomide: 2,0 % [0,9; 3,1] Observation: 0,9 % [0,2; 1,6] (appendix p 6).  <i>A summary of all second primary malignancies by intervention group is shown in the appendix (table S4).</i>

### Sekundær primær malignitet (SPM) i CALGB (data fra EPAR)

	Lenalidomid (N=224)	Placebo (N=221)
Invasiv SPM	36 (16,1)	18 (8,1)
Hæmatologiske	19 (8,5)	8 (3,6)
Solide	18 (8,0)	11 (5,0)
Noninvasiv SPM	12 (5,4)	10 (4,5)

### Sekundær primær malignitet, Myeloma XI (appendix 2018, table S4)

	Lenalidomid (n=1097)	Observation (n=874)	Total (n=1971)
Non-melanoma skin cancer (n, % af hele populationen)	Ikke angivet	Ikke angivet	54 (3)
Haematological (n, % af hele populationen)	Ikke angivet	Ikke angivet	24 (1)
Solid (including melanoma) (n, % af hele populationen)	Ikke angivet	Ikke angivet	60 (3)
Total (n, % af hele populationen)	Ikke angivet	Ikke angivet	138 (7)

## 17.7 Bilag 8: Cochrane Risk of Bias

### *Vurdering af risiko for bias ved Cochranes RoB 2.0 assessment tool*

#### McCarthy et al., 2012 & Holstein et al., 2017. CALGB. NCT00114101

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Elaboration</b>
Risk of bias arising from the randomization process	<b>Low</b>	Randomization was performed by an approved institutional contact using the on-line registration system and stratified by three factors. For each stratum, permuted block randomization was used, with a block size of six and equal allocation between the two groups.
<b>Risk of bias due to deviations from the intended interventions</b>		
Effect of assignment to intervention	<b>Low</b>	No concern of risk of bias.
Effect of adhering to intervention	<b>Low</b>	No concern of risk of bias.
Missing outcome data	<b>Low</b>	Almost all randomized patients were included in the analyses, <10% of the lenalidomide patients discontinued due to adverse events.
Risk of bias in measurement of the outcome	<b>Low</b>	No concern of risk of bias.
Risk of bias in selection of the reported result	<b>Low</b>	As all predefined outcomes are reported, the risk of bias is low.
<b>Overall risk of bias</b>	<b>Low</b>	The overall risk of bias is judged low due to all domains having low risk of bias.

Fagudvalget bemærker at:

- Ud af 40 medforfattere i CALGB-studiet har 24 økonomiske interessekonflikter, heraf har 18 modtaget støtte eller honorar fra Celgene, som markedsfører lenalidomid.
- I CALGB-studiet tillades cross-over efter en median opfølgningstid på 18 mdr., hvorefter patienter i placebogruppen kan få lenalidomid. Analyserne er baseret på intention to treat-populationen, og der er ikke taget højde for effekten af cross-over. Denne forventes imidlertid at mindske forskellen mellem intervention og komparator og dermed give et mere konservativt estimat.

**Jackson et al., 2018. Myeloma XI / ISRCTN49407852 (ISRCTN registry) / number 2009-010956-93 (clinicaltrialsregister.eu)**

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Elaboration</b>
Risk of bias arising from the randomization process	<b>Low</b>	There were three randomizations in the study: one at trial entry, one after induction treatment and one at completion of induction. All of them were done by authorized members of staff with a centralized automated 24h telephone system according to a validated minimization algorithm produced under supervision.
<b>Risk of bias due to deviations from the intended interventions</b>		
Effect of assignment to intervention	<b>High</b>	Because of the nature of the intervention (one group was only observational), the study was open label and the allocated treatment was not masked from study investigators or patients. The funders remained masked to treatment results until data cutoff for analysis.  Even though the protocol was amended (at least) two times, which was always followed by a new randomization, it was done in order to remove bias, and therefore it supposedly did not bring more bias into the study.  However, due to the open label design of the study is it judged as having high risk of bias.
Effect of adhering to intervention	<b>Low</b>	The study is judged to have low risk of bias regarding the adhering to intervention.
Missing outcome data	<b>Some concerns</b>	As there was less than 50% of the patients that entered the maintenance treatment and there were more than 20% deaths in both the intervention and the observation group, there are some concerns regarding the missing data.
Risk of bias in measurement of the outcome	<b>Some concerns</b>	Due to the open label of the study is the risk of bias judged as with some concerns of bias.
Risk of bias in selection of the reported result	<b>Low</b>	No concern of bias regarding the selection of reported results.
<b>Overall risk of bias</b>	<b>Some concerns</b>	Overall is the study judged as having some concerns of bias, primarily due to the open label design.

Fagudvalget bemærker at:

- Ud af 21 medforfattere i Myeloma XI har 20 angivet økonomiske interessekonflikter, heraf har 18 modtaget støtte eller honorar fra Celgene, som markedsfører lenalidomid.
- I Myeloma XI-studiet er der ifølge den styrkeberegning, der var lavet forud for studiet, ikke statistisk styrke til den subgruppeanalyse, som effekttestimatet gælder for. Men da resultatet var signifikant for den subgruppe, der er medtaget i denne vurdering, kan det konkluderes, at det antal inkluderede patienter havde tilstrækkelig styrke til at vise en forskel.

## 17.8 Bilag 9: GRADE-evaluering af evidensens kvalitet

Antal studier	Kvalitetsvurdering						Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	lenalidomid	komparator	Relativ [95 % CI]	Absolut		
Overlevelse (median opfølgningstid 31-91 måneder)												
2	Randomiserede forsøg	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen	CALGB: 88/231 (38,1 %) MYELOMA XI: 84/730 (11,5 %)	CALGB: 120/229 (52,4 %) MYELOMA XI: 98/518 (18,9 %)	CALGB: HR 0,61 [0,46 - 0,81] MYELOMA XI: HR 0,69 [0,52-0,93]	CALGB: 160 færre per 1.000 (fra 235 til 72 færre) MYELOMA XI: 54 færre per 1.000 (fra 86 til 12 færre)	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (medianopfølgningstid 91 måneder)												
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig <sup>b</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ingen <sup>c</sup>	42/231 (18 %)	5/142 (3,5 %)	RR: 5,20 [2,11 -12,83]	232 flere per 1.000 (fra 61 til 653 flere)	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Livskvalitet												
0											⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Bivirkninger, kvalitativ gennemgang												
2	Randomiserede forsøg											VIGTIGT
<p><i>CI: Confidence interval; HR: Hazard ration; RR: Risk ratio</i></p> <p><i>a. Kriteriet for 'optimal information size' er ikke opfyldt, da der med udgangspunkt i en eventrate i komparatorgruppen på 50 % kræves ca. 1.000 inkluderede patienter. Derfor nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau pga. unøjagtighed.</i></p> <p><i>b. Da der kun er data for ét studie, er der risiko for, at resultatet er misvisende. De tilgængelige data fra Myeloma XI-studiet rapporterer kun data for patienter, som er i behandling med lenalidomid (uanset om de har fået HDT/STS eller ej). I denne gruppe er der 22,8 %, der ophører behandlingen på grund af uønskede hændelser, hvor der i CALGB-studiet er 18 %. Dermed understøttes resultatet fra CALGB, og det vurderes, at der ikke er grund til at nedgradere for inkonsistens, selv om der kun findes data fra ét studie.</i></p>												

**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.

<b>Outcomes</b>	<b>Importance</b>	<b>Measuring unit</b>	<b>Smallest clinically relevant differences (absolute values)</b>	<b>Category</b>
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 1<sup>st</sup> 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]

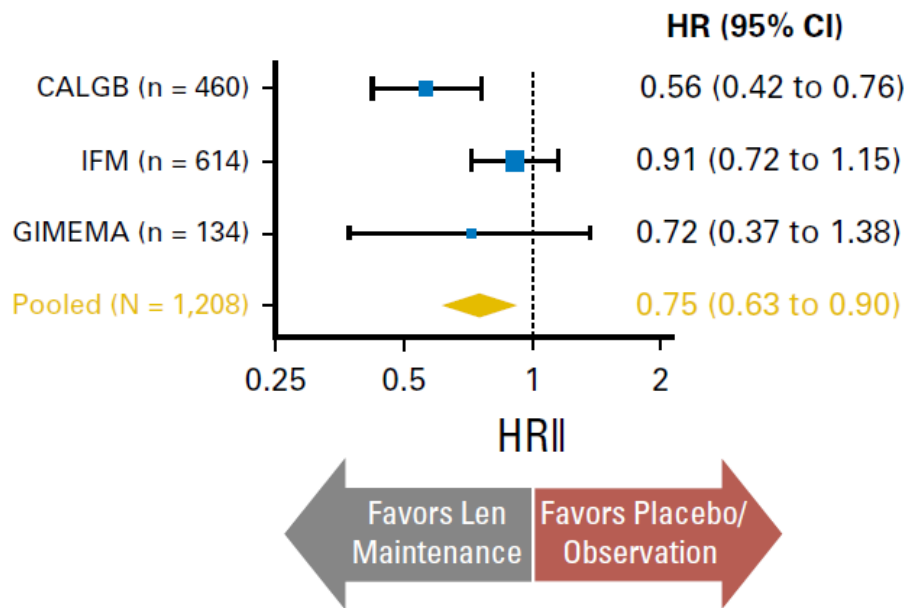
Long-term follow up from the CALBG study with a cut-off date of 19<sup>th</sup> October 2016 is presented as supportive data. [Holstein 2017]

##### 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.



a) EMA pooled analysis

The EMA analysed data based on the pooled data from the CALBG and IFM studies with a cut-off date of 1<sup>st</sup> 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.

<b>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)</b>						
<b>Trial and study arm (lenalidomide starting QD dose)</b>						
	<b>CALBG</b>		<b>IFM</b>		<b>CALBG + IFM</b>	
	<b>Lenalidomide (10 mg)</b>	<b>Placebo</b>	<b>Lenalidomide (10 mg)</b>	<b>Placebo</b>	<b>Lenalidomide (10 mg) pool</b>	<b>Placebo pool</b>
<b>System Organ Class Preferred Term</b>	(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)
<b>Blood and Lymphatic System Disorders</b>	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)
<b>Gastrointestinal Disorders</b>	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
<b>General Disorders and Administration Site Conditions</b>	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
<b>Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (incl. Cysts and Polyps)</b>	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
<b>Nervous System Disorders</b>	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)
<b>Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders</b>	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
<b>Vascular Disorders</b>	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 3<sup>rd</sup> November 2017 and will be presented as a poster at the 59<sup>th</sup> American Society of Hematology annual meeting December 9<sup>th</sup>-12<sup>th</sup> 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]

	<b>Lenalidomide Arm</b>	<b>Placebo Arm</b>	
	<b>Lenalidomide (N=224) n (%)</b>	<b>Placebo (up to crossover) (N=221) n (%)</b>	<b>Lenalidomide (after crossover) (N=76) n (%)</b>
<b>Subjects with <math>\geq 1</math>:</b>			
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]

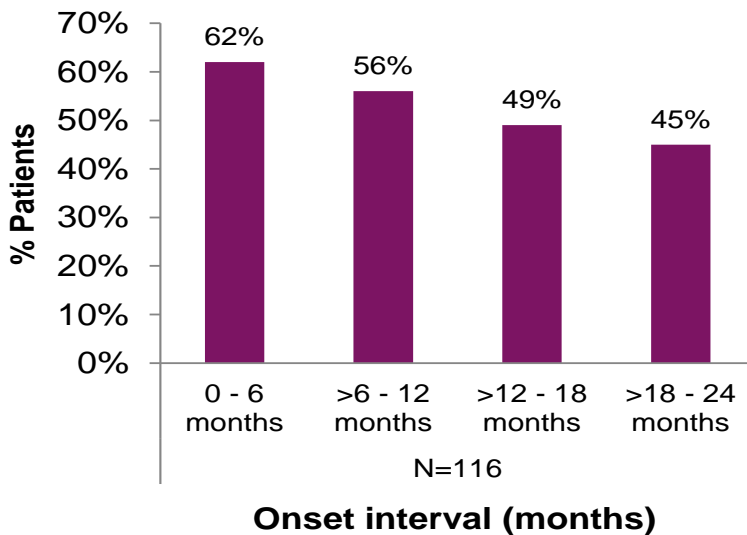
**Grade 3 and 4 AEs reported by at least 2% of patients** [McCarthy 2012, EPAR, Data on file]

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  $\geq 24$  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]

**CALGB: Grade 3 or 4 TEAEs occurring in >2% of patients by onset interval for patients with lenalidomide treatment duration  $\geq 24$  months**



PLEASE NOTE: Similar data is not available in the GIMEMA CSR and is presented differently in the IFM CSR, thus there is variability in how data is presented in the dossier

*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]

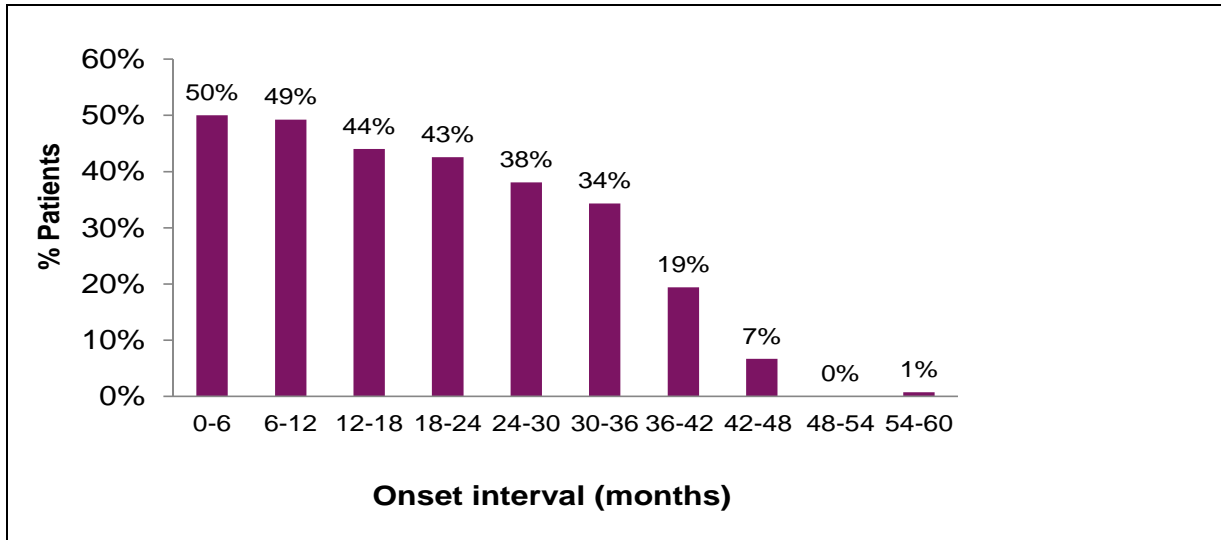
**IFM: Grade 3 and 4 AEs occurring in at least 2% of the maintenance population**

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  $\geq 24$  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]

**IFM: Grade 3 or 4 TEAEs occurring in >2% of patients by onset interval for patients with lenalidomide treatment duration  $\geq 24$  months. [Attal 2012, EPAR, Data on file]**



TEAE: Treatment-emergent adverse event

*e) GIMEMA - Safety and toxicity*

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]**

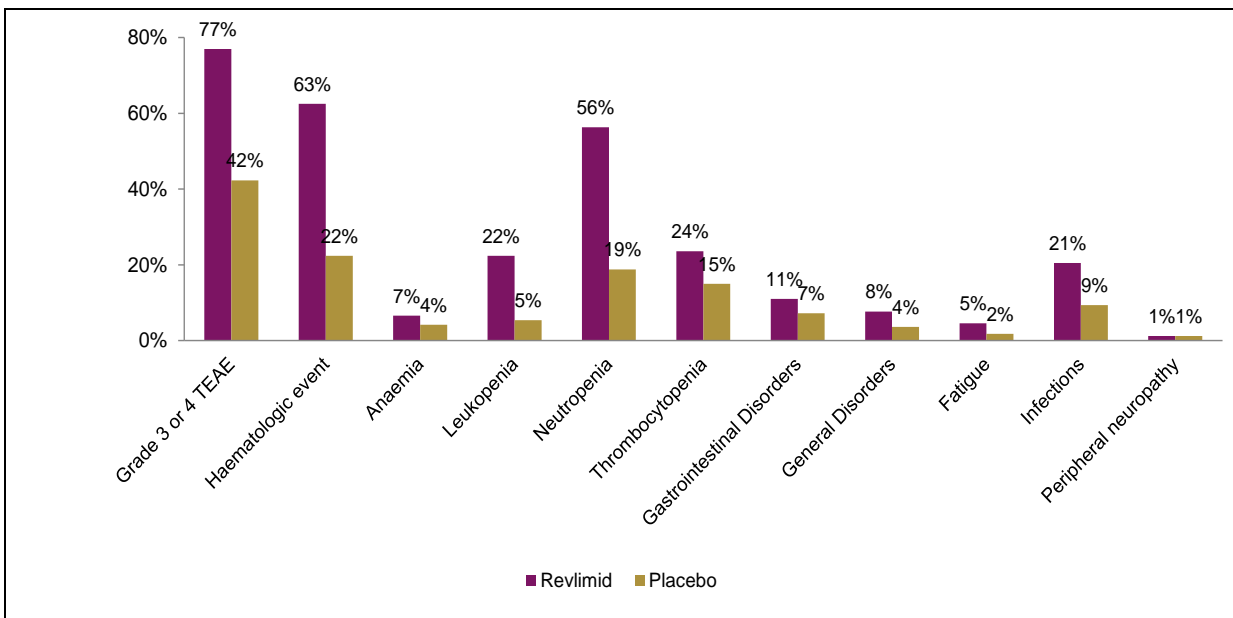
Event	Lenalidomide (N=116) n (%)	Placebo (N=115) n (%)
Haematological AEs		
Neutropenia	27 (23.3)	0
Thrombocytopenia	5 (4.3)	0
Anaemia	2 (1.7)	0
Non-haematological events		
Infection	7 (6.0)	2 (1.7)
Dermatologic event	5 (4.3)	0
Vascular event	2 (1.7)	0

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]

**Figure 1. Grade 3 or 4 AE frequency: Pooled analysis of patient level data in CALGB & IFM studies [Data on file]**



AE: Adverse events

#### 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.*



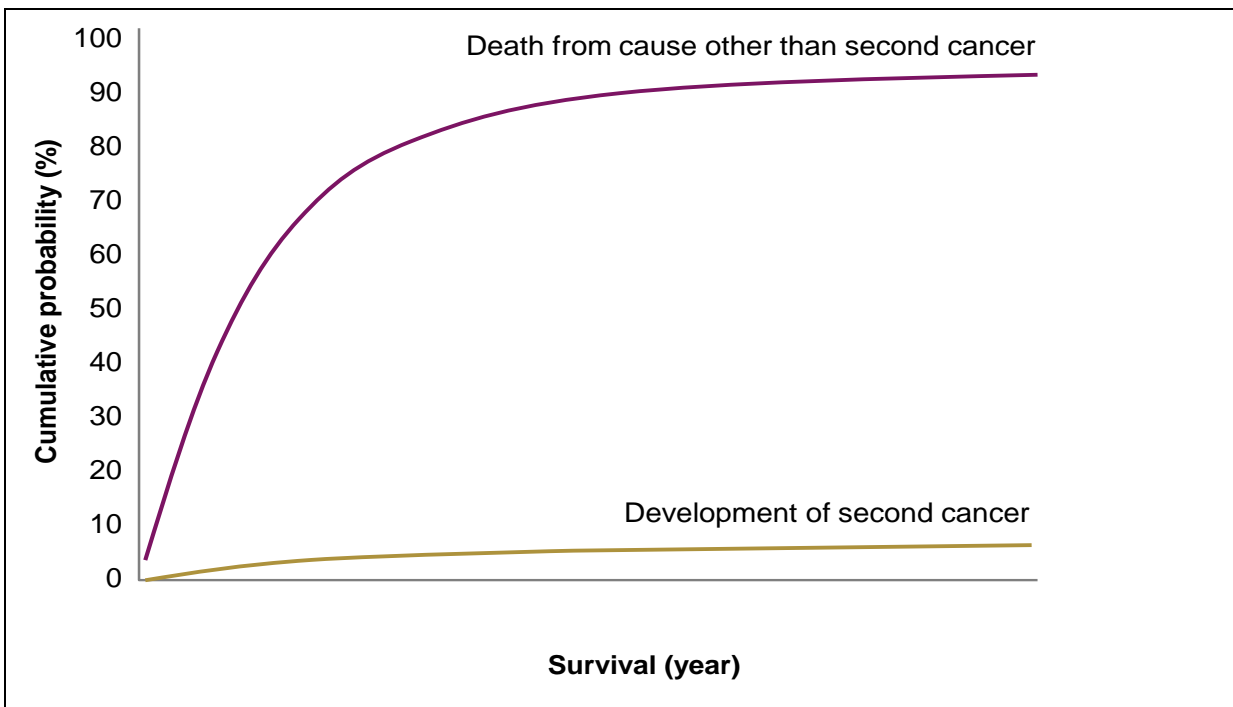
## 8. SECONDARY PRIMARY MALIGNANCIES

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]

**Figure 2. Cumulative Probability of the Development of a Second Cancer and of Death from All Other Causes (Excluding Second Cancers) [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 19<sup>th</sup> 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]

<b>CALGB: SPM from randomisation to February 01 2016 [EPAR]</b>		
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 19<sup>th</sup> 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]

<b>IFM: SPM from randomisation to February 01, 2016 [EPAR, Data on file]</b>		
<b>Second cancer</b>	<b>Lenalidomide (N=306)</b>	<b>Placebo (N=302)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
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]

<b>GIMEMA: SPM from randomisation to March 01, 2015 [EPAR, Data on file]</b>		
Second cancer	<b>Lenalidomide (N=198)</b>	<b>Placebo (N=201)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
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]

<b>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]</b>				
SPM Category	<b>Pooled Studies CALGB 100104 and IFM 2005-02</b>			
	<b>Lenalidomide (N=530)</b>		<b>Placebo (N=523)</b>	
	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 - 4.21)	(2.78 - 4.13)	(1.47 - 2.55)	(1.62 - 2.70)
--	------------------	------------------	------------------	------------------

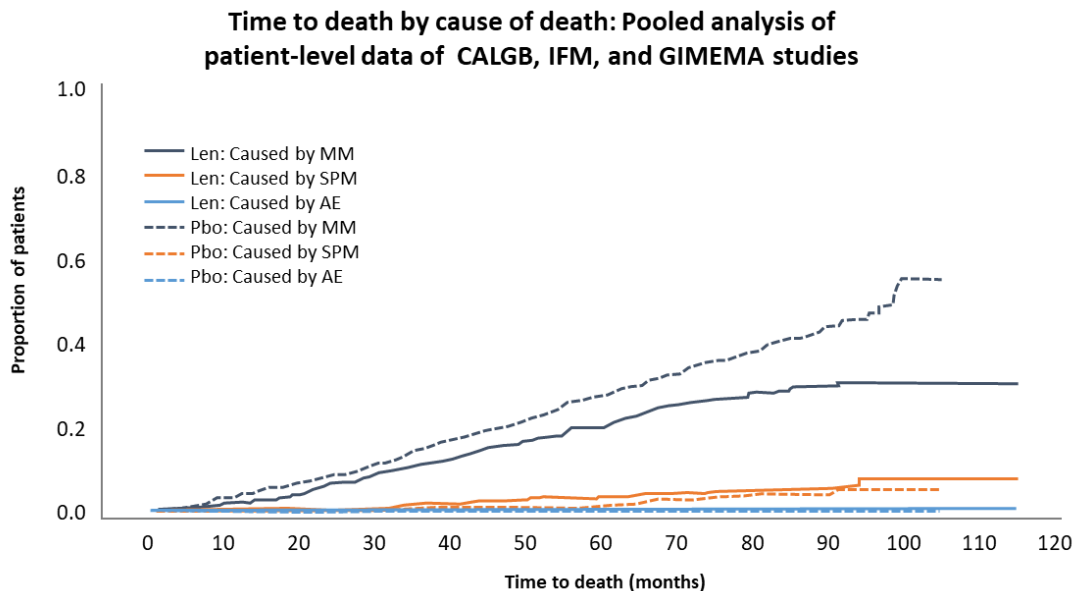
A total of 156 (14.8%) of the 1053 subjects in the pooled CALGB and IFM studies experienced at least 1 SPM as of the February 01, 2016 data cut-off date. Of these, a higher frequency of subjects with SPMs was observed in the pooled lenalidomide arm compared with the pooled placebo arm (97 [18.3%] versus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

### 8.6. Pooled data from CALGB, 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 2<sup>nd</sup> 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](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**

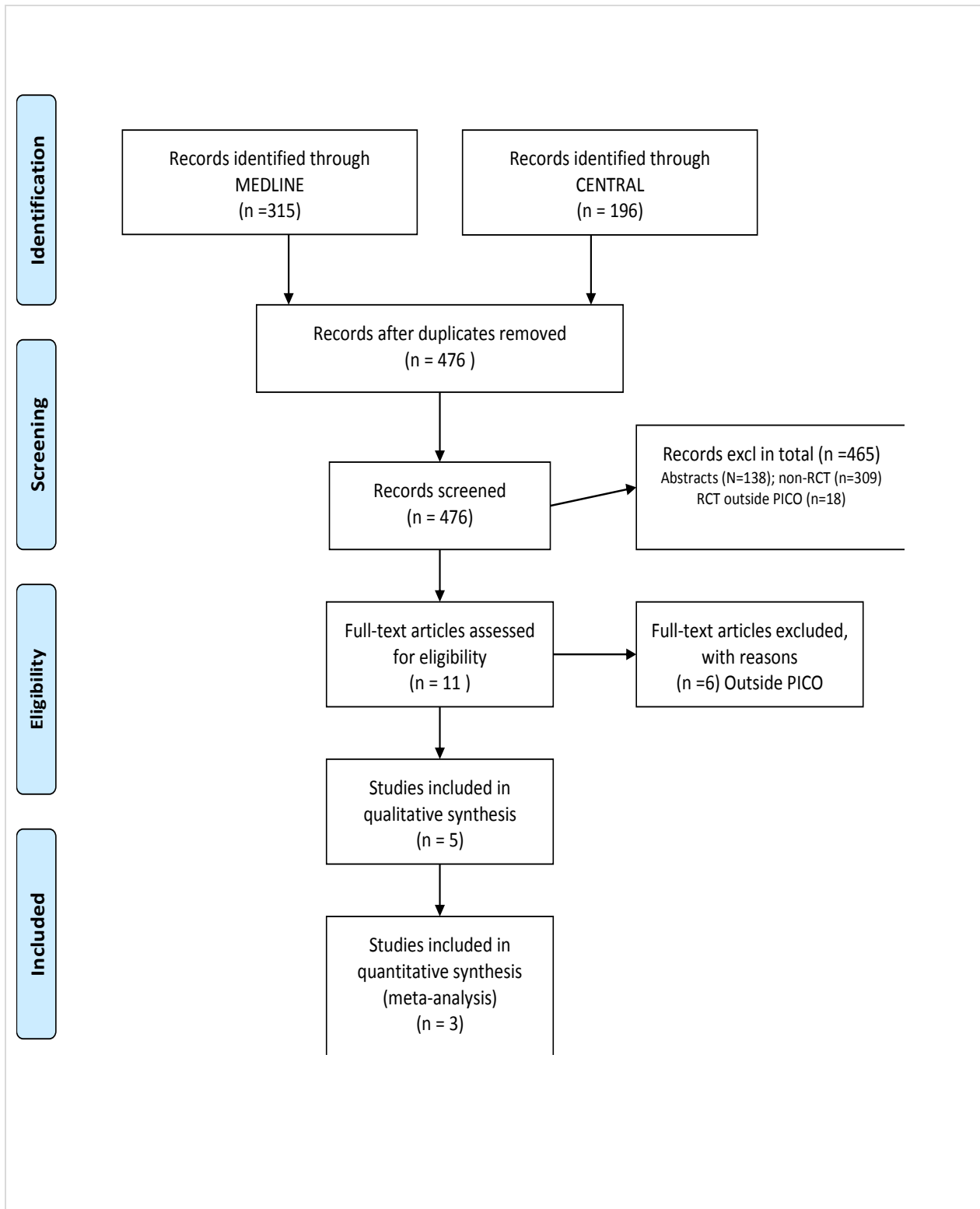
Palumbo, A., et al., *Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. N Engl J Med, 2014. 371(10): p. 895-905*

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 - -

Medicinrådets protokol for  
vurdering af lenalidomid  
som  
vedligeholdelsesbehandling  
af knoglemarvskræft  
(myelomatose)

### Om Medicinrådet

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

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

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

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

### Om protokollen

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

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

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	12. april 2019
Ikrafttrædelsesdato	12. april 2019
Dokumentnummer	47724
Versionsnummer	2.0

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

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 12. april 2019



## Indhold

1	Lægemiddelinformationer .....	3
2	Forkortelser .....	4
3	Formål .....	5
4	Baggrund .....	5
4.1	Beskrivelse af sygdommen .....	5
4.2	Behandling af myelomatose .....	6
4.3	Lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling .....	6
5	Klinisk spørgsmål .....	7
5.1	Valg af effektmål .....	7
5.1.1	Kritiske effektmål .....	8
5.1.2	Vigtige effektmål .....	9
5.1.3	Mindre vigtige effektmål .....	9
6	Litteratursøgning .....	10
7	Databehandling og analyse .....	11
8	Øvrige overvejelser .....	12
8.1	Risiko for refraktæritet .....	12
8.2	Dosering ved anvendelse som vedligeholdelsesbehandling .....	12
9	Referencer .....	13
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	15
11	Versionslog .....	16

## 1 Lægemiddelinformationer

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.
EMA-indikation	Revlimid som monoterapi er indiceret til vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret knoglemarvskræft hos voksne patienter, der har gennemgået autolog stamcelletransplantation.

## 2 Forkortelser

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

### 3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af lenalidomid vedligeholdelsesbehandling som mulig standardbehandling af 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 den 15. september 2017. På rådsmødet den 13. marts 2019 blev det besluttet, at Medicinrådet skulle tage sagen op igen på eget initiativ, herunder at opdatere protokollen. Det indebærer en justering efter indførelsen af Medicinrådets nye metoder, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019.

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.

### 4 Baggrund

#### 4.1 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 næsthyppigste 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 diagnosetidspunktet har 20 % af patienterne asymptomatisk ikkebehandlingskrævende myelomatose, såkaldt smoldering myelomatose. Ca. 360 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 middellevealder 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 mediant 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 følger asymptotiske patienter uden behandling frem til veldefinerede tegn på sygdomsaktivitet. De resterende patienter vil være behandlingskrævende på diagnosetidspunktet [1].

## 4.2 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 behandlingsfrie 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. 120 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. 240 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 behandling i fuld dosis, 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].

## 4.3 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].

## 5 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.

*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 serier a 28 dage. Hvis patienten tåler det, kan dosis opjusteres til 15 mg dagligt efter tre serier. Behandlingen fortsættes til sygdomsprogression eller intolerans.
- Lenalidomid i monoterapi, 10 mg dagligt dag 1-21 i serier a 28 dage.

### *Komparator*

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

### 5.1 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og kategori. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den *retningsgivende* mindste klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den gamle metode og afspejler den mindste forskel, som, fagudvalget vurderer, er klinisk relevant. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den *justerede* mindste klinisk relevante forskel. Den justerede værdi vil være det halve af den retningsgivende værdi i de

tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den *retningsgivende MKRF* end på 'ingen forskel' (absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

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

**Table 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 (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre kategorier ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed	Median OS i antal måneder	Forskel på 6 måneder mellem grupperne	-
Behandlingsophør pga. bivirkninger (adverse events)	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter som ophører med behandling i studierne på grund af bivirkninger (adverse events)	Forskel på 10 procentpoint mellem grupperne	Forskel på 5 procentpoint mellem grupperne
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Antal pointændring over tid målt med EORTC QLQ-C30	Forskel på 10 point mellem grupperne	Forskel på 5 point mellem grupperne
Bivirkninger	Vigtigt	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Kvalitativ gennemgang af rapporterede bivirkninger	Ikke relevant	

\* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

### 5.1.1 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. I det

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.

### 5.1.2 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 ambulante behandlinger 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 symptomskalaer, 6 enkeltsymptomer samt en overordnet status for helbred og livskvalitet [5,6]. 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 [7]. 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 [8]. 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.

### 5.1.3 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) [9]. 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 [9]. PFS er i en metaanalyse vist at korrelere med overlevelse indenfor behandling af myelomatose [11]. På baggrund af ansøgers foreløbige ansøgning forventes modne overlevelsesholdelsesdata, 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 [12,13]. 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.

## 6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede 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.

Sekretariatet har undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewede publicerede fuldtekstartikler, hvor lenalidomid er sammenlignet med placebo.

Sekretariatet fandt følgende artikler, som er relevante, og som kan anvendes til direkte sammenligning af samtlige definerede effektmål:

- **CALGB:** 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. [14]
- **IFM:** 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. [15]
- **GIMEMA:** 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. [16]
- **Myeloma XI:** Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2019;20(1):57–73. [17]

Der skal derfor ikke søges efter yderligere studier. Dog skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

## 7 Databehandling og 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 i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål, hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel (ORR, SAE, behandlingsophør grundet bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), vil 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) =  $30 - 30 \times 0,5 = 15$  %-point).

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

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

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige. Valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

## 8 Øvrige overvejelser

### 8.1 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.

### 8.2 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 rationalet for ikke at indlægge 7-dages behandlingspause pr. cyklus, ved anvendelse af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling.

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

## 9 Referencer

1. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2016. 2016; Tilgængelig fra: [www.myeloma.dk](http://www.myeloma.dk)
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* [internet]. 2014;15(12):e538-48. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439696>
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. London: European Medicines Agency; 2017.
5. 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.
6. EORTC Data Center. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual [internet]. Bruxelles: EORTC Data center; 2001. Tilgængelig fra: <http://www.eortc.be/qol/files/scmanualqlq-c30.pdf>
7. 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.
8. 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.
9. 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.
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. 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* [internet]. 2015;38(3):88-94. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25792079>
12. 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.
13. 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* [internet]. 2012;26(1):149-57. Tilgængelig fra: <http://www.nature.com/doi/10.1038/leu.2011.196>
14. 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* [internet]. 2017;4(9):e431-42. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30140-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30140-0)
15. 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. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1114138>

16. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Raimondo F, D BY, MT P, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* [internet]. 2014;371(10):895–905. Tilgængelig fra: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1001/36/frame.html>
17. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2019;20(1):57–73. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30559051>

## 10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende knoglemarvskræft (myelomatose)

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Ulf Christian Frølund Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Sjælland
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Asta Svirskaitė Overlæge	Region Nordjylland
Anja Klostergaard Afdelingslæge	Region Midtjylland
Per Trøllund Specialeansvarlig overlæge	Region Syddanmark
Carsten Helleberg Overlæge	Region Hovedstaden
Lisbeth Egeskov Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
<i>En patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Anne Kærsgaard Mylin Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Myelomatose Studieguppe
Jennifer A. F. Andresen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Tonny Studsgaard Pedersen Overlæge, klinisk lektor	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

### Tidligere medlemmer, som har taget del i processen:

Niels Frost Andersen, overlæge, ph.d., klinisk lektor  
 Bo Amdi Jensen, overlæge  
 Michael Green Lauridsen, farmaceut

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
Sekretariatets arbejdsgruppe: Karen Kleberg Hansen (projekt- og metodeansvarlig) Louise Klokke Madsen (projekt- og metodeansvarlig) Annette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistisk chefkonsulent) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

## 11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	12. april 2019	<p>Layout og metodebeskrivelse inkl. litteratursøgning er opdateret og tilpasset Medicinrådets nye metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, herunder er justerede mindste klinisk relevante forskelle tilføjet i tabel 1.</p> <p>Afsnit 4, Baggrund: Antallet af patienter med smoldering myelomatose er justeret til 20 % (tidligere 25 %). Beskrivelsen af refraktæritet er præciseret, så det nu fremgår, at der er tale om progression ved <b>fuld dosis</b> af et lægemiddel.</p> <p>Afsnit 5, Klinisk spørgsmål: Det er tilføjet under intervention: <i>Lenalidomid i monoterapi, 10 mg dagligt dag 1-21 i cyklusser a 28 dage.</i></p> <p>Afsnit 8, Øvrige overvejelser: Det er tilføjet, at <i>fagudvalget ønsker informationer, der kan belyse en vurdering af, hvorvidt og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt.</i></p> <p>Afsnit 10, Sammensætning af fagudvalget er opdateret.</p>
1.0	19. oktober 2017	Godkendt af Medicinrådet.