

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

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.

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 gøres 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 ublindt 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	Forskell i absolutte tal		Forskell i relative tal		Aggregeret værdi for det enkelte effektmål
			Forskell [95 % CI]	Foreløbig værdi	Forskell [95 % CI]	Foreløbig værdi	
Overlevelse (effektmålsgruppen dødelighed)	Median overlevelse (retningsgivende MKRF: 6 måneder)	Kritisk	CALGB: Forskell 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)	
Behandlingsophør grundet bivirkninger (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**	
Livskvalitet (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**
Bivirkninger	Kvalitativ gennemgang	Vigtig	Se tekst nedenfor tabellen.	Kan ikke kategoriseres***	-	Kan ikke kategoriseres***	Kan ikke kategoriseres***
Samlet kategori for lægemidlets værdi på baggrund af samlet vurdering af effektmålene				Stor merværdi			
Kvalitet af den samlede evidens				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 estimerne.

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 Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2017. 2017;[Danish]. Tilgængelig fra: www.myeloma.dk
2. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Dansk Myelomatose Database [internet]. [citeret 10. oktober 2017]. Tilgængelig fra: <http://www.myeloma.dk>
3. Komarova NL, Boland CR. Cancer: calculated treatment. *Nature*. 2013;499(7458):291–2.
4. Attal M, Arousseau JEANUCH, Toppa ANNEAS, Otto JEANAS. a Prospective , Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma. 1996;91–7.
5. Child JA, Morgan G, Davies F, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348(19):1875–83.
6. Levy V, Katsahian S, Femand JP, Mary JY, Chevret S. A meta-analysis on data from 575 patients with multiple myeloma randomly assigned to either high-dose therapy or conventional therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(4):250–60.
7. 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 Studiegruppe. 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)

Formand	Indstillet af
Ulf Christian Frølund Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Sjælland
Medlemmer	Udpeget af
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 medicinraadet@medicinraadet.dk
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">• Søgestrategien er uændret, dog er søgningen afgrænset, så kun referencer, som er nyere end datoen for den tidligere søgning, identificeres.• 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. <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: 315 referencer (10. november 2017)	Resultat: 196 referencer (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

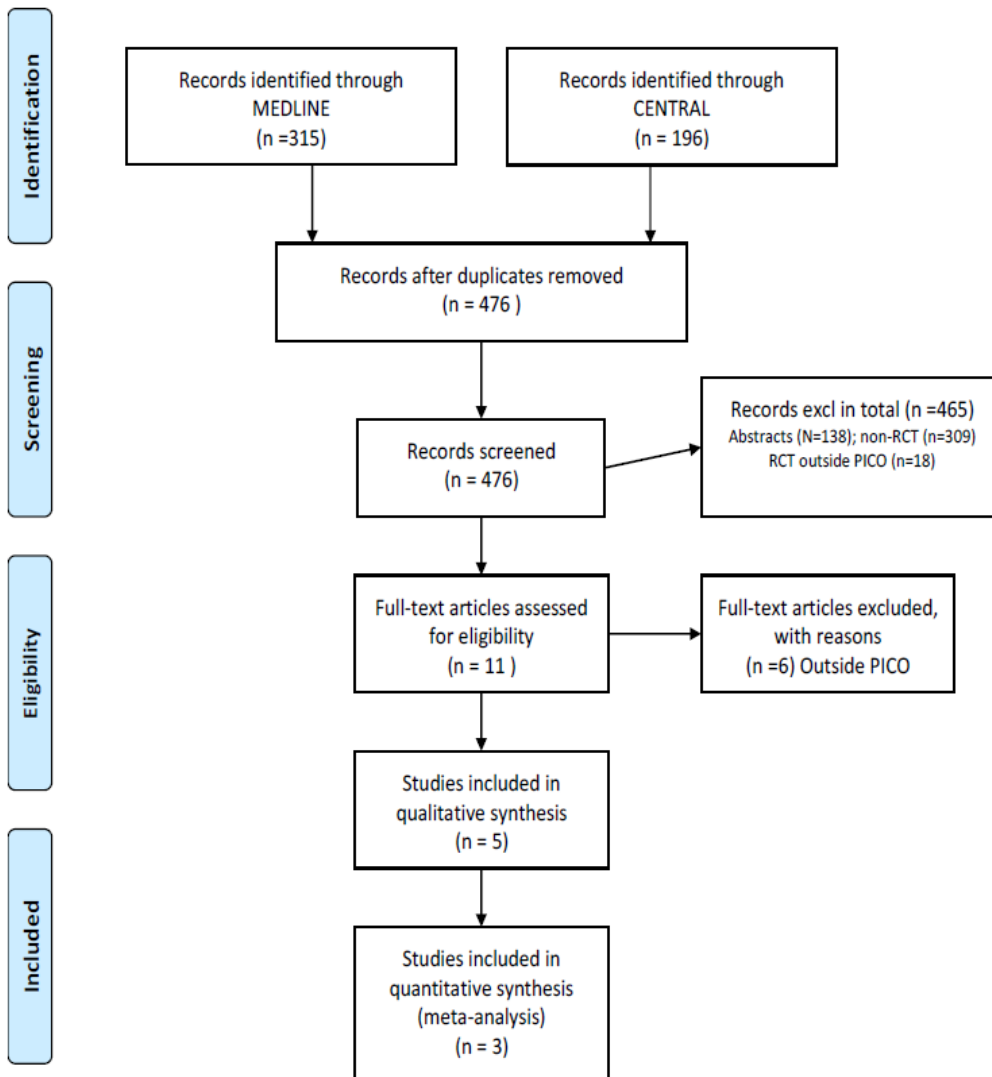
Pubmed	CENTRAL
#1 "Multiple Myeloma"[mh]	#1 [mh "Multiple Myeloma"]
#2 myeloma*[tiab] OR ndmm*[tiab] OR (kahler*[tiab] AND disease*[tiab])	#2 myeloma* or ndmm* or (kahler* near/3 disease*)
#3 #1 OR #2	#3 #1 or #2
#4 "Maintenance Chemotherapy"[mh]	#4 [mh "Maintenance Chemotherapy"]
#5 maintenance*[tiab] 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: 61 referencer (22. maj 2019)	Resultat: 12 referencer (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])	

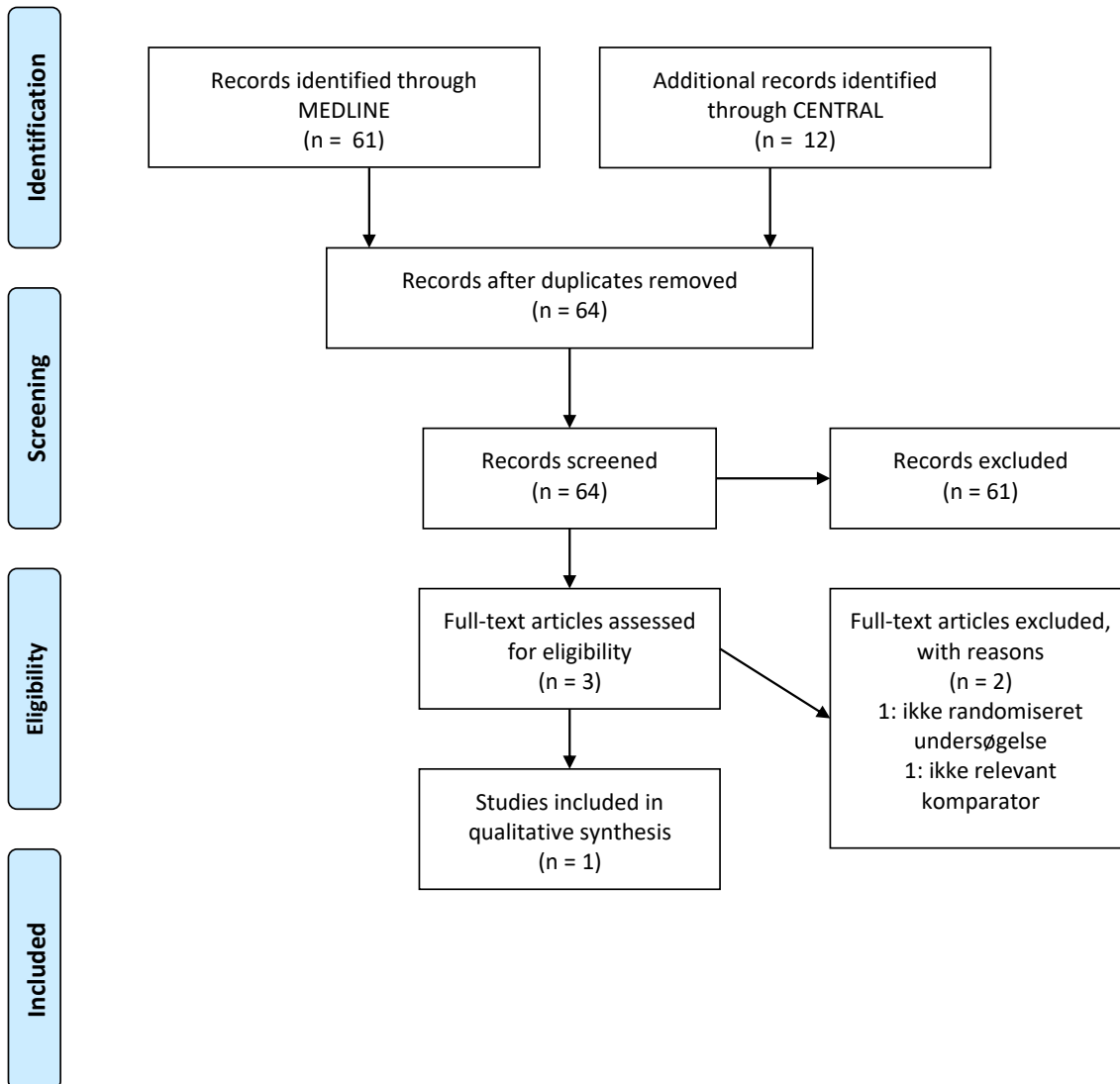
Kursiv: tilføjet siden oprindelig søgning

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

Trial name	<i>CALGB</i>
NCT number	<i>NCT00114101</i>
Objective	<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>
Publications – title, author, journal, year	<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>
Study type and design	<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: β-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>
Follow-up	<i>Median follow-up of 89 months</i>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Patients must have active multiple myeloma requiring treatment (Durie-Salmon stage \geq 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 \geq stage 1</i> • <i>No more than 12 months of any prior therapy, including CC-5013 and thalidomide</i> • <i>Within 12 months of initiation of induction therapy</i> • <i>No prior progression after initial therapy; in addition, no more than two regimens will be allowed excluding dexamethasone alone</i> • <i>No prior peripheral blood, bone marrow, or solid organ transplant</i> • <i>Patients must have peripheral blood stem cell collection of \geq 2 x 10⁶ cluster of differentiation (CD)34+ cells/kg (patient body weight) and preferably 5 x 10⁶ 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> • <i>Patients must have Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0-1</i> • <i>Patients must have diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) > 50% predicted with no symptomatic pulmonary disease</i> • <i>Patients must have left ventricular ejection fraction (LVEF) \geq 40% by multi gated acquisition scan (MUGA) or echocardiogram</i> • <i>Patients must not have uncontrolled diabetes mellitus</i> • <i>Patients must not have an active serious infection</i> • <i>Patients must not be human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B surface antigen (HBsAg), or hepatitis (Hep) C positive</i> • <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>

	<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"> • Absolute neutrophil count (ANC) $\geq 1000/\mu\text{L}$ • Platelets $\geq 100,000/\mu\text{L}$ • Creatinine clearance* $\geq 40 \text{ cc/min}$ • To be calculated by method of Cockcroft-Gault or after 24-hour urine collection • Creatinine $\leq 2 \text{ mg/dL}$ • Total bilirubin $\leq 2 \text{ mg/dL}$ • Aspartate aminotransferase (AST) $\leq 3 \times$ upper limits of normal • Alkaline phosphatase $\leq 3 \times$ upper limits of normal • Urine (U)-human chorionic gonadotropin (HCG) or serum HCG negative (if patient of childbearing potential)
Intervention	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.
Baseline characteristics	Describe the relevant baseline characteristics of the patient population, i.e., <ul style="list-style-type: none"> - age (median, range): 59 (29-71) - gender, male (n, %): 25 (54 %) - Sygdomsstadie: <ul style="list-style-type: none"> - ISS I: 347 (75 %) - ISS II: 26 (6 %) - ISS III: 7 (2 %) - Ukendt: 79 (17 %) - performance status: - previous treatments - average weight / body surface area - organ function.
Primary and secondary endpoints	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.
Method of analysis	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.
Subgroup analyses	For each analysis, provide the following information: <ul style="list-style-type: none"> - characteristics of included population - method of analysis - prespecified or post hoc - assessment of validity, including statistical power of the analysis.

Trial name	Myeloma XI
NCT number	ISRCTN registry, number ISRCTN49407852 clinicaltrialsregister.eu, number 2009-010956-93
Objective	We aimed to assess lenalidomide maintenance versus observation in patients with newly diagnosed multiple myeloma, including cytogenetic risk and transplantation status subgroup analyses.
Publications – title, author, journal, year	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]
Study type and design	open-label , 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 randomisations 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: β_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; <95 g/L vs ≥95 g/L for women), corrected serum calcium (<2 · 6 mmol/L vs ≥2 · 6 mmol/L), serum creatinine (<140 µmol/L vs ≥140 µmol/L), platelets (<150 × 10⁹ cells per L vs ≥150 × 10⁹ 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>Participants with the following characteristics are eligible for this trial:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aged 18 years or greater. - 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"> - Paraprotein (M-protein) in serum and/or urine. - Bone marrow clonal plasma cells or plasmacytoma. - Related organ or tissue impairment and/or symptoms considered by the clinician to be myeloma related. - Provide written informed consent. - 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. - 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. <p>Participants with the following characteristics are eligible for randomisation to maintenance treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 - Reached maximal response to randomised induction chemotherapy - Received at least 100 mg/m² high-dose melphalan if entered into the Intensive pathway <p>Participants with the following characteristics are ineligible for this trial:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asymptomatic myeloma (Appendix A). - Solitary plasmacytoma of bone (Appendix A). (Participants with previous solitary plasmacytoma now progressed to symptomatic or non-secretory myeloma are eligible). - Extramedullary plasmacytoma (without evidence of myeloma). - Previous or concurrent active malignancies. - Documented diagnosis of Myelodysplastic Syndrome (MDS). - Previous treatment for myeloma, except the following: <ul style="list-style-type: none"> • Local radiotherapy to relieve bone pain or spinal cord compression • Prior bisphosphonate treatment • Corticosteroids - Known history of allergy contributable to compounds containing boron or mannitol. - Grade 2 or greater (NCI criteria) peripheral neuropathy. - Acute renal failure (unresponsive to up to 72 hours of rehydration, characterised by creatinine >500 µmol/L or urine output <400 mL/day or requirement for dialysis). - Lactating or breastfeeding. - Patient has active or prior hepatitis C. <p>Participants with the following characteristics are ineligible for randomisation to maintenance treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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).
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>
Baseline characteristics	<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 %)
Primary and secondary endpoints	<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>
Method of analysis	<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>
Subgroup analyses	<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

	CALGB Lenalidomid vs. placebo	Myeloma XI Lenalidomid vs. observation	IFM Lenalidomid vs. placebo	GIMEMA Lenalidomid vs. observation	Dansk praksis
Design	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	-
Opfølgningstid, median	91 mdr. (fra randomisering efter HDT)	31 mdr. (fra randomisering efter HDT)	45 mdr. (fra randomisering efter HDT)	51 mdr. (fra før induktion)	-
Lande	USA	England, Wales, Skotland	Frankrig, Belgien, Schweiz	Italien, Israel	-
Inklusionsperiode	Apr. 2005-jul. 2009	Jan. 2011-aug. 2017	Jul 2006-aug. 2008	Nov. 2007-jul. 2009	-
Antal patienter	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)	-
Alder	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)	
Funktionsniveau (inklusionskriterie)	ECOG ≤ 1	-	-	Karnofsky ≥ 60 %	
ISS sygdomsstadie (len vs. komparator)	(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 %	
Inklusion	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	-

Stratificering ved randomisering	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)	-
Respons ved randomisering (len vs. komparator)	CR: 29 vs. 34 % \geq PR: 79 vs. 82 %	\geq VGPR: 85 vs. 86 % PR/MR: 13 vs. 12 %	\geq VGPR: 61 vs. 59 % PR: 38 vs. 39 %	-	-
Respons - bedst under vedligehold (len vs. komparator)	-	-	\geq VGPR: 84 vs. 76 % PR: 15 vs. 23 %	CR: 35 vs. 29 % VGPR: 28 vs. 24 % PR: 24 vs. 30 %	-
Induktion (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
HDT antal (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 %)
Tid HDT - Randomisering	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>
Konsolidering	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)	
Vedligehold - dosis	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	-
Vedligehold - varighed	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.	-
Cross-over	December 2009	Nej	Nej	Nej	-
Tromboseprofylakse	Ja	Ja (første 3 mdr.)	Nej	?	
Unblinded	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	-	-
Behandling ved progression efter vedligeholdelsesbehandling (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

	CALGB [9]^a	Myeloma XI [15]^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	-

^a 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.

^b 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] ^a 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.	Haematological Myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukaemia (n=10); B-cell acute lymphoblastic leukaemia (n=6); Hodgkin's lymphoma (n=1); Waldenstrom macroglobulinaemia (n=1) Solid tumour 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) Non-invasive 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)	3-year cumulative incidence Lenalidomide: 5,3% [3,6; 7,1] Observation: 3,1% [1,8; 4,5]; HR 1,85 [1,18; 2,90]; appendix p 5). Overall incidence of second primary malignancies per 100 patient-years Lenalidomide: 2,4 [1,9; 3,1] Observation: 1,4 [1,0; 2,0] 3-year cumulative incidence of deaths related to second primary malignancies 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

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	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.
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	Low	No concern of risk of bias.
Effect of adhering to intervention	Low	No concern of risk of bias.
Missing outcome data	Low	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	Low	No concern of risk of bias.
Risk of bias in selection of the reported result	Low	As all predefined outcomes are reported, the risk of bias is low.
Overall risk of bias	Low	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)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Risk of bias arising from the randomization process	Low	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.
Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
Effect of assignment to intervention	High	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	Low	The study is judged to have low risk of bias regarding the adhering to intervention.
Missing outcome data	Some concerns	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	Some concerns	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	Low	No concern of bias regarding the selection of reported results.
Overall risk of bias	Some concerns	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 ^a	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 ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ingen ^c	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>												