

Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose)

*Vedr. lenalidomid som vedligeholdelses-
behandling efter højdosis kemoterapi med
stamcellestøtte til patienter med
nydiagnosticeret knoglemarvskræft
(myelomatose)*

Tillæg



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Når behandlingsvejledningerne bliver udarbejdet, er rollefordelingen mellem de tre enheder følgende:

- *Rådet* beslutter, hvilke behandlingsvejledninger der skal udarbejdes eller opdateres, og godkender de endelige dokumenter.
- *Sekretariatet* er overordnet projekt- og metodeansvarlige, faciliterer fagudvalgets arbejde og udarbejder udkast til dokumenterne.
- *Fagudvalgene* bidrager med specifik viden om sygdom og behandling inden for deres fagområde og samarbejder med sekretariatet om udkast til behandlingsvejledninger inden for et sygdomsområde.

Om Medicinrådets behandlingsvejledninger og tillæg

Formålet med Medicinrådets behandlingsvejledninger er at vurdere, hvilke lægemidler der ud fra en samlet klinisk og økonomisk betragtning er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde.

Behandlingsvejledningen indeholder Medicinrådets kliniske vurdering af de lægemidler, der kan sammenlignes, inden for et sygdomsområde.

Medicinrådets behandlingsvejledning inkluderer følgende dokumenter: protokol, evidensgennemgang og opsummering. På baggrund af behandlingsvejledningen kan Medicinrådet udarbejde en evt. omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation.

Dette dokument er et *tillæg til evidensgennemgangen* i form af en direkte indplacering af et nyt lægemiddel i behandlingsvejledningen.

For yderligere information se *Metodevejledning for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme sygdomsområde*. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside.



Dokumentoplysninger

Godkendt 29. januar 2025

Ikrafttrædelsesdato 29. januar 2025

Dokumentnummer 211456

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Lenalidomid (Revlimid)

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

Lægemiddelfirma Celgene/Bristol-Myers Squibb

ATC-kode L04AX04

Sagsbehandling

Rådets beslutning om revurdering (egen drift) 28. august 2024

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende knoglemarvskræft (myelomatose)

© Medicinrådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 30. januar 2025



Indholdsfortegnelse

Begreber og forkortelser	2
1. Medicinrådets vurdering.....	2
2. Baggrund	3
2.1 Knoglemarvskræft.....	4
2.2 Lenalidomid	4
2.3 Nuværende behandling i Danmark	5
3. Effekt og sikkerhed	5
3.1 Litteratursøgning	5
3.1 Kliniske studier.....	6
3.1.1 Randomiserede studier.....	10
3.1.2 Sammenligning af CALGB og Myloma XI.....	12
3.1.3 Observationelle studier.....	14
3.2 Sammenligning af effekt	17
3.2.1 Oversigt over effektestimater	17
3.2.1 Samlet overlevelse (OS)	21
3.2.2 Progressionsfri overlevelse (PFS)	21
3.2.3 Progressionsfri overlevelse 2 (PFS2)	22
3.2.4 Medicinrådets vurdering af effekten af lenalidomid vedligeholdelsesbehandling.....	22
3.2.5 Cytogenetisk risikoprofil	23
3.3 Sikkerhed	24
3.3.1 Sekundære primære maligniteter	24
3.3.2 Behandlingsophør pga. bivirkninger	25
3.4 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	26
4. Diskussion	27
5. Referencer.....	29
6. Sammensætning af fagudvalg	32
7. Versionslog.....	33
8. Bilag	34



Begreber og forkortelser

HDT/ASCT:	Højdosis kemoterapi (melphalan) med stamcellestøtte (<i>Autologous Stem Cell Transplant</i>)
CR:	Komplet respons
DMSG:	Dansk Myelomatose Studiegroupe
EMA:	<i>European Medicines Agency</i> (Det Europæiske Lægemiddelagentur)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IMiD:	<i>Immune-Mediated inflammatory Disease</i> (Immunmodulerende lægemidler)
IMWG:	<i>International Myeloma Working Group</i>
ISS:	<i>International Staging System</i> . Risikostratificerings-algoritme med 3 stadier (I, II, III), hvor patienter i stadie III har den højeste risiko for sygdomsprogression
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> (Population, intervention, komparator, effektmål)
PFS:	<i>Progression free survival</i> (progressionsfri overlevelse)
PR:	Partiel respons
RCT:	<i>Randomised Controlled Trial</i> (Randomiseret kontrolleret studie)
RR:	Relativ risiko
SD:	Stabil sygdom
sCR:	stringent CR
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)



1. Medicinrådets vurdering

Et randomiseret, placebokontrolleret studie viser, at lenalidomid vedligeholdelsesbehandling forbedrer både den progressionsfrie overlevelse (tid uden forværring af kræftsygdommen) og den samlede overlevelse sammenlignet med ingen behandling. Disse resultater understøttes af et andet randomiseret studie.

Danske registerdata kan ikke dokumentere en forskel i patienternes progressionsfrie eller samlede overlevelse efter det blev standard at anvende lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling. Disse data er dog usikre, blandt andet fordi opfølgningstiden var kort i forhold til patienternes prognose. Medicinrådet vil følge kommende resultater baseret på danske data med længere opfølgningstid.

Lenalidomid har bivirkninger, som kan være meget generende og føre til behandlingsophør, hvorved de fleste bivirkninger vil ophøre. Der er dog rapporteret tilfælde af blodpropper, og der er en øget forekomst af ny kræftsygdom som følge af lenalidomid vedligeholdelsesbehandling.

Medicinrådet vurderer, at lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling kan være en relevant behandlingsmulighed for nogle patienter. Behandlingsvalget bør fortsat være baseret på informeret dialog mellem patient og behandler om forventet effekt og risici ved behandlingen, herunder overvejelser om patientens alder, komorbiditet og almene tilstand.

Lenalidomid indplaceres derfor i kategorien "Overvej", jf. tabellen nedenfor. Tabellen erstatter den tilsvarende tabel i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til førstelinjebehandling af patienter, der er kandidater til højdosis kemoterapi.



Behandling i 1. linje (anvendes til nydiagnosticerede patienter)

Table 1. Medicinrådets indplacering af lægemidler til patienter, der er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT)

Anbefaling	Behandling*
Anvend	Induktionsbehandling (bortezomib + lenalidomid + dexamethason eller bortezomib + cyklofosamid + dexamethason)~ + Mobiliserende kemoterapi (cyklofosamid) og perifer stamcellehøst + Højdosis kemoterapi (melphalan) med stamcellestøtte (HDT)
Overvej	Konsoliderende behandling (gentagelse af HDT, bortezomib + lenalidomid + dexamethason eller lenalidomid + dexamethason)~ Vedligeholdelsesbehandling efter HDT (lenalidomid)
Anvend ikke rutinemæssigt	Induktionsbehandling (bortezomib + thalidomid + dexamethason) Konsoliderende behandling (bortezomib + thalidomid + dexamethason, bortezomib + thalidomid, bortezomib)
Anvend ikke	-

*Skema over dosering og administration af behandlinger findes i bilag 1. ~Konsoliderende behandling gives efter HDT, men før vedligeholdelsesbehandling. Kombinationerne er ikke godkendt af EMA til indikationen. Induktionsbehandling (daratumumab + bortezomib + thalidomid + dexamethason) er godkendt af EMA til indikationen, men er ikke anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet.

2. Baggrund

Dette tillæg er udarbejdet som følge af Medicinrådets revurdering af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling efter højdosis kemoterapi (HDT) med stamcellestøtte (*Autologous Stem Cell Transplant, ASCT*) til patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft (myelomatose).

Medicinrådet anbefalede lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling i 2019 og anmodede i den forbindelse Dansk Myelomatose Studiegruppe (DMSG) om at indsamle data i Dansk Myelomatose Database samt at følge brugen og effekten af vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid [1]. DMSG har fulgt Rådets anmodning, og i 2024 blev et studie publiceret med data fra dansk klinisk praksis [2]. To af medforfatterne præsenterede disse data for Rådet den 19. juni 2024, og på rådsmødet i august 2024 besluttede Rådet at revurdere sagen (egen drift).



Revurderingen omfatter effekt og sikkerhed, og tager udgangspunkt i en litteratursøgning gennemført af Medicinrådet. Der er ikke udarbejdet en sundhedsøkonomisk analyse. Patentet på lenalidomid (Revlimid) er udløbet efter anbefalingen i 2019.

Rapporten er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende knoglemarvskræft og Rådet.

2.1 Knoglemarvskræft

Knoglemarvskræft er en uhelbredelig, livstruende og livsforkortende, men behandlingsfølsom hæmatologisk kræftsygdom. Det anslås at ca. 2.300 patienter lever med sygdommen i Danmark [3]. Der diagnosticeres ca. 380 behandlingskrævende patienter om året, og medianalder ved diagnose er ca. 71 år [4]. Diagnosen stilles efter International Myeloma Working Group (IMWG) kriterierne [5].

Gruppen af patienter, der modtager HDT/ASCT, udgør årligt ca. 120 patienter. Det er især patienter, der er under 70 år og uden betydelig komorbiditet, der behandles med HDT/ASCT. Patienter behandlet med HDT/ASCT har en væsentlig bedre prognose end patienter, der ikke er kandidater til HDT/ASCT.

I DMSGs årsrapport fra 2023 er 3-års overlevelsen opgjort til 81 %, 59 % og 69 % for henholdsvis yngre patienter (≤ 70 år), ældre patienter (> 70 år) og hele patientgruppen. 5-års overlevelsen for samme grupper er hhv. 72 %, 40 % og 53 % [6].

2.2 Lenalidomid

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

Lenalidomid som monoterapi blev i februar 2017 godkendt af EMA til vedligeholdelsesbehandling af nyligt diagnosticeret knoglemarvskræft hos voksne patienter, der har gennemgået HDT/ASCT [7], og anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet i 2019.

Den anbefalede startdosis af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling er 10 mg oralt én gang dagligt (på dag 1-28 i gentagne cyklusser af 28 dages varighed). I praksis får de fleste patienter 10 mg i 21 af 28 dage, hvormed patienten får en uges sammenhængende pause fra behandlingen i hver cyklus. 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.



2.3 Nuværende behandling i Danmark

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 HDT/ASCT, såfremt de ønsker det. Denne behandling er internationalt anerkendt som det bedste valg og er uden ligeværdige alternativer [4–6]. I Danmark får en stor andel af patienterne efterfølgende vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid; 69 % i 2020, 78 % i 2021 og 81 % i 2022 [6].

3. Effekt og sikkerhed

3.1 Litteratursøgning

Litteratursøgningen er gennemført af Medicinrådet den 2. september 2024 (se bilag 1).

Den version af Medicinrådets vurdering [1], som lå til grund for anbefalingen af lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling, var baseret på to randomiserede studier, som i tilstrækkelig grad ligner danske forhold; CALGB og Myeloma XI. Publikationer med relevante data fra disse 2 studier blev inkluderet i Medicinrådets revurdering af effekt og sikkerhed.

Ved litteratursøgningen blev også 4 observationelle studier inkluderet [8–10], herunder det danske studie [2].

Derudover blev 2 yderligere analyser fra Myeloma XI inkluderet vedr. henholdsvis forekomsten af sekundære primære maligniteter ved lenalidomid [11] og genetisk profilering som prognostisk faktor [12].



Studienavn [ID] (land)	Studiedesign	Inklusion (data-cut)	Opfølgning, median	Median behandlingstidslængde	Induktion + øvrig behandling	Population	Intervention	Komparator
Publikationer								
Jones 2023 [18] (SPM)		Inklusion 100 dage efter HDT/ASCT			CarCyLenDex (KCRD): 21% Ingen konsolidering Tromboseprofylakse (3 mdr.)		mg/dag i 21/28 dage. Kan øges til 15 mg/dag (øget for 69 %)	
Panapoulou 2023 [19] (genetisk profil)								

Tabel 3. Observationelle studier, som indgår i vurderingen

Publikationer	Inklusion (data-cut)	Opfølgning fra HDT/ASCT, median	Induktion	Intervention	Komparator
Harsløf 2024 [2](Danmark)	Len: 2019-2022 (jun. 2023) Obs: 2015-2019 (dec. 2020)	31 mdr.	VRD (64 vs. 9 %) VCD (28 vs. 81 %) Øvrige (8 vs. 11 %)	N = 364 76 % fik lenalidomid (n = 277), heraf 93% 10 mg/dag, og 82% i 21/28 dage.	N = 364 Observation
Chakraborty 2018 [20] (USA)	2010-2015	46 mdr. (95% CI 44-49)	proteasomhæmmer (42%), immunmodulerende (23%), eller begge (35%)	N = 132 95% fik 10–15 mg/dag i 21/28 dage	N = 341 Observation
Cherniawsky 2021 [21] (Canada)	2007-2016	Lenalidomid: 49 mdr. (range: 9-125)	primært bortezomib-baseret (~80%)	N = 723	N = 533



Publikationer	Inklusion (data-cut)	Opfølgning fra HDT/ASCT, median	Induktion	Intervention	Komparator
		Observation: 45 mdr. (range: 5–141)		Ikke oplyst, men retningslinjerne i Canada er 10-15 mg/dag i 21/28 dage Mindst 36 % fik dosisreduktion	Observation
Garderet 2024 [22] (globalt, primært vesten)	2013-2017	41 mdr. (IQR 19–60)	ikke angivet (varierer mellem lande)	N = 3.449 (svarende til 51 % af alle, som fik vedligeholdelsesbehandling)	N = 747 Observation

Tabel 4. Baselinekarakteristika

Studienavn/publikation	Alder, median	ISS sygdomsstadie (lenalidomid vs. komparator)	Cytogenetisk risikoprofil (lenalidomid vs. komparator)	Definition, højrisiko	Respons ved randomisering (lenalidomid vs. komparator)
CALGB	59 år	I: 77 vs. 74 % II: 5 vs. 7 % III: 2 vs. 1 % Ukendt: 17 vs. 17 %	Ikke tilgængelig for størstedelen af patienterne	-	CR (29 vs. 34 %) ≥ PR (79 vs. 82 %) PR (50 vs. 48) Marginal response (5 vs. 2 %) Stable disease (16 vs. 14 %) Progression (0 vs. 1 %) Ukendt (0 vs. < 1 %)
Myeloma XI	66 år	I: 29 vs. 29 % II: 39 vs. 42 % III: 26 vs. 23 % Ukendt: 7 vs. 6 %	Standard (51 vs. 56 %) Højrisiko (37 vs. 35 %) > 1 højrisiko læsion (12 vs. 9 %)	<i>high risk (one adverse cytogenetic abnormality)</i> <i>ultra-high risk (two or more adverse cytogenetic abnormalities).</i> <i>Adverse cytogenetic abnormalities: gain(1q), t(4;14), t(14;16), t(14;20), or del(17p).</i>	CR/VGPR (83 vs. 85 %) PR/MR (15 vs. 14 %) Stable/progressive disease (1 vs. 1 %) VCD max. x 8 (7 vs. 8 %)



Studienavn/publikation	Alder, median	ISS sygdomsstadie (lenalidomid vs. komparator)	Cytogenetisk risikoprofil (lenalidomid vs. komparator)	Definition, højrisiko	Respons ved randomisering (lenalidomid vs. komparator)
				<i>In a post-hoc analysis, an alternative cytogenetic high-risk classification was used, including patients with t(4;14), del(17p), or t(4;14) and del(17p).</i>	Ukendt (1 vs. <1 %)
Harsløf 2024	Len: 61 år Obs: 62 år	I: 32 vs. 31 % II: 40 vs. 40 % III: 28 vs. 30 %	Højrisiko (25 vs. 19 %) Ukendt (20* vs. 4 %)	t(4;14), t(14;16), and del(17p)	VGPR eller bedre (85 vs. 79 %)
Chakraborty 2018	Len: 61 år Obs: 62 år	I: 27 vs. 22 % II: 37 vs. 37 % III: 23 vs. 21 % Ukendt: 15 vs. 20 %	Standard (63 vs. 77 %) Højrisiko (31 vs. 8 %) Ukendt (6 vs. 15 %)	deletion(17p), t(4;14), t(14;20), t(14;16) or +1q	sCR (24 vs. 31 %) CR (5 vs. 22 %) VGPR (24 vs. 29 %) PR (40 vs. 17 %) MR/SD (7 vs. 1 %)
Cherniawsky 2021	Len: 58 år Obs: 58 år	I: 36 vs. 27 % II: 39 vs. 37 % III: 25 vs. 37 % Ukendt: 11 vs. 33 %	Højrisiko (24 vs. 18 %) Ukendt (22 vs. 41 %)	deletion 17p and/or t(4:14) and/or t(14:16)	-
Garderet 2024	60 år	I: 38 % II: 35 % III: 27 %	Højrisiko: 30 %	deletion 17p and/or t(4:14) and/or t(14:16)	-

*skyldes delvist en forsinkelse af registreringen



3.1.1 Randomiserede studier

CALGB (dobbelblindet, placebokontrolleret fase-3 studie)

Et investigatorinitieret dobbeltblindet placebokontrolleret fase 3-studie med 460 patienter. CALGB inkluderer patienter med mindst stabil sygdom indenfor de første 100 dage efter HDT/ASCT, forudgået af 2-12 måneders induktionsbehandling (maks. 2 regimer). Mellem dag 90 og 100 efter HDT/ASCT blev 231 patienter randomiseret til opstart af lenalidomid (startdosis 10 mg/dag i 28/28 dage), og 229 til opstart af placebo 100-110 dage efter HDT/ASCT.

Det primære endepunkt er tid til progression eller død (defineret som tid fra HDT/ASCT til sygdomsprogression eller død uanset årsag). Sekundære endepunkter er samlet overlevelse (tid fra HDT/ASCT til død uanset årsag), komplet respons og gennemførlighed (feasibility) af den langvarige lægemiddeladministration. Desuden blev uønskede hændelser samt det eksplorative endepunkt sekundære primære maligniteter rapporteret. Medianopfølgningstid i det oprindeligt publicerede studie er 34 måneder fra randomisering. Efter en medianopfølgningstid på 18 måneder blev studiet afblændet, og af de tilbageværende 128 patienter i placebogruppen krydsede 86 over til lenalidomidbehandling. Analyser blev udført uden justering for overkrydsningen (ITT-populationen).

Population

I CALGB-studiet var medianalderen 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 % i ISS prognostisk stadie I, 6 % i stadie II og 2 % i stadie III (2 og 1 %) ved randomisering (efter induktionsbehandling). Da det prognostiske stadie i dansk praksis måles ved diagnosetidspunktet, er det ikke muligt at sammenligne studiepopulationen med den danske population i forhold til stadietildelingen.

Medicinerådets vurdering af populationen vs. patienter i dansk klinisk praksis

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 får de fleste patienter en kombination af bortezomib, lenalidomid og dexamethason som induktionsbehandling, dermed anslås, at omkring 90 % får et immunmodulerende lægemiddel (IMiD) som induktionsbehandling.

Der mangler information om ISS på diagnosetidspunktet og om cytogenetik.

På de foreliggende informationer vurderer Medicinerådet, at populationen i studiet er tilstrækkeligt sammenlignelig med danske patienter, der kunne være kandidater til vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid.

Myeloma XI (ublindet fase 3-studie)

Myeloma XI er et ublindt randomiseret fase 3-studie med i alt 4.420 patienter. Der er 3 randomiseringsstadier 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/ASCT 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/ASCT, selv om studiet ikke var designet til at have tilstrækkelig statistisk styrke for disse analyser.

Population

Publikationen angiver kun baselinekarakteristika for hele populationen og dermed ikke karakteristika specifikt 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 diagnosetidspunktet var fordelt på ISS I: 28,7 %, ISS II: 40 %, ISS III: 24,5 % og ukendt: 6,8 %.

Medicinerådets vurdering af populationen vs. patienter i dansk klinisk praksis

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

- 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 %. Tilsvarende andele sås for populationen, som var kandidater til HDT/ASCT 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/ASCT, vil der være en mindre andel med ISS III, idet blandt andet patienter med svær/betydelig nyreinsufficiens ikke vil få behandlingen. Dermed er studiepopulationen sammenlignelig med den gruppe af patienter i dansk praksis, som vurderes at være kandidater til HDT/ASCT.



- I Myeloma XI opnår ca. 86 % mindst *very good partial response* (VGPR) efter HDT/ASCT, 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/ASCT, hvis patienten ikke har opnået VGPR efter induktion. Det er tilfældet for 7 vs. 8 % i henholdsvis lenalidomid- og observationsgruppen. I dansk praksis sker det oftere nu, end tidligere, at behandlingen intensiveres for at opnå et bedre respons inden HDT/ASCT, men dog stadig i begrænset omfang. Ofte vil man i stedet give konsoliderende behandling, hvis patienten ikke har VGPR efter HDT/ASCT. Til patienter i højrisiko gives i stigende grad tandem HDT/ASCT. Både i studiet og i dansk klinisk praksis vil behandlingstilgangen øge andelen af patienter, som har opnået VGPR ved opstart af lenalidomid vedligeholdelsesbehandling. Samlet vurderer fagudvalget, at andelen af patienter med VGPR vil være sammenlignelig med dansk klinisk praksis i forhold til 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. Det svarer stort set til dansk klinisk praksis, hvor ca. 90 % får IMiD som del af induktionsbehandlingen.
- I Myeloma XI er der henholdsvis 14 % og 11 % af patienter i lenalidomid- og observationsgruppen med højrisiko cytogenetik. Andelen af patienter med højrisiko cytogenetik blandt danske patienter er formentlig lidt højere, ca. 20 %. Denne forskel betyder, at patienter i dansk praksis generelt vil have en dårligere prognose, idet behandlingseffekten generelt ikke er lige så god blandt patienter med højrisiko cytogenetik.

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

3.1.2 Sammenligning af CALGB og Myeloma XI

En række forhold er forskellige mellem de to studier:

- *Dosering af vedligeholdelsesbehandlingen:* I CALGB fik patienterne 10 mg/dag i 28/28 dage, øget til 15 mg efter 3 måneder. I Myeloma XI fik patienterne 25 mg/dag i 21/28 dage, men efter en justering af protokollen efter 9 måneder (hvor 442 patienter allerede var inkluderet) blev dosis nedjusteret til 10 mg/dag. I alt blev 69% af patienterne opjusteret til 15 mg/dag.
- *Varigheden af vedligeholdelsesbehandling:* I begge studier blev patienterne behandlet med lenalidomid til progression eller intolerabel toksicitet. I CALGB-studiet var der 86 patienter fra placebogruppen, der krydsede over til behandling med lenalidomid. Behandlingsvarighed 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*: De fleste patienter får lenalidomid eller thalidomid i induktionsbehandlingen i begge studier. 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* indenfor de første 100 dage efter HDT/ASCT, men 79 og 82 % havde VGPR efter HDT/ASCT i henholdsvis lenalidomid- og placebogruppen. I Myeloma XI var kriteriet *minimal response* efter HDT/ASCT, men 85 og 86 % havde VGPR i henholdsvis lenalidomid- og observationsgruppen.
- I CALGB blev patienter med kreatinin > 200 mikromol/L eller creatininclearance < 40 ml/min ekskluderet. I Myeloma XI var kriteriet kreatinin < 500 mikromol/L.

For følgende forhold er det ikke muligt at vurdere sammenlignelighed 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 CALGB-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.

Medicinrådet formoder, at randomiseringen giver en ligelig fordeling mellem grupperne for de resterende karakteristika og vurderer derfor, at de manglende informationer ikke har betydning for vurderingen af behandlingens effekt.

Øvrige bemærkninger vedr. CALGB og Myeloma XI:

- Der er ikke rapporteret data for livskvalitet i de to studier.
- Hverken i CALGB eller i Myeloma XI er andelen af patienter, der ophører behandlingen specifikt grundet lenalidomidbivirkninger, opgjort. I CALGB er effektmålet behandlingsophør grundet bivirkninger baseret på data for AE'er (adverse events), som udover bivirkninger omfatter øvrige uønskede hændelser opstået i behandlingsforløbet. 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 specifikt for den andel der er kandidater til HDT/ASCT. Det er ikke muligt at vurdere hvad det betyder for andelen, der ophører behandlingen, og der bør tages højde for dette i vurderingen af behandlingsophør grundet bivirkninger.
- I Myeloma XI er opfølgningstiden ikke lang nok til, at den mediane OS er nået. Dermed vurderes data at være umodne, hvilket betyder, at estimaterne er usikre. Data for OS i CALGB vurderes at være modne. Data for PFS vurderes at være modne for både CALGB og Myeloma XI.
- I CALGB bliver patienterne først randomiserede ca. 100 dage efter HDT/ASCT, mens randomiseringen i Myeloma XI sker umiddelbart efter HDT. I CALGB regnes OS mv. fra ASCT/HDT, hvorfor de randomiserede patienter ikke kan dø



de første 100 dage i opfølgningen (immortal time). Dette giver en bias i forhold til at sammenligne med Myeloma XI.

3.1.3 Observationelle studier

Harsløf 2024

Et retrospektivt registerstudie, med data fra dansk klinisk praksis for 2 kohorter af nyligt diagnosticeret knoglemarvskræft, henholdsvis før og efter lenalidomid blev indført som standard som vedligeholdelsesbehandling i dansk klinisk praksis;

- en **præ-lenalidomid-kohorte**, som fik deres første HDT/ASCT mellem 1. juni 2015 og 1. juni 2019. Patienterne blev fulgt frem til 1. november 2022 (data cut-off) for død og til 31. december 2020 for progression. Data blev indsamlet retrospektivt via en klinisk database og CPR-registret.
- en **lenalidomid-kohorte**, som fik deres første HDT/ASCT mellem 1. juni 2019 og 1. marts 2022. Patienterne blev fulgt frem til 14. juni 2023 (data cut-off). Alle patienter, som fik første HDT/ASCT i denne periode, uanset om de fik lenalidomid vedligeholdelsesbehandling (76 %) eller ej (24 %) blev inkluderet i lenalidomid-kohorten. Patienterne blev identificeret via lokale transplantationsregistre, og data blev indsamlet retrospektivt fra de elektroniske patientjournaler af læger på 8 hæmatologiske afdelinger i Danmark. Data for anvendte lægemidler, dosering, dato for opstart, dato for ophør, årsag til ophør, blev indsamlet. Data for bivirkninger blev kun indsamlet, hvis de medførte dosisreduktion eller behandlingsophør. Data for sekundære primære maligniteter (SPM), undtaget non-melamon hudkræft, blev også indsamlet.

Population

Baselinekarakteristika for de to kohorter er relativt ens, dog er der forskel på:

- **Induktionsregime:** De fleste i lenalidomidkohorten fik lenalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason, mens der i præ-lenalidomidkohorten primært blev givet cyclofosamid i kombination med bortezomib og dexamethason. Dette afspejler udviklingen mod en formodet mere effektiv induktionsbehandling, hvor lenalidomidkohorten antages at have fået en bedre induktionsbehandling end præ-lenalidomidkohorten. Omvendt var der ikke stor forskel i andelen, som opnåede VGPR eller bedre forud for HDT/ASCT (85 % vs. 79 %), hvilket tyder på, at induktionsbehandlingen ikke havde stor betydning for det umiddelbare respons.
- **Cytogenetik:** Der var flere i lenalidomidkohorten med højrisikoprofil (25 % vs. 19 %), og flere, som manglede data vedr. cytogenetisk risikoprofil (20 % vs. 4 %). De manglende data skyldes en forsinkelse i indberetningen, hvorfor der ikke er grund til at tro, at andelen med højrisiko cytogenetik afviger væsentligt i gruppen, hvor der mangler svar på cytogenetik. I artiklen er der rapporteret analyser for henholdsvis højrisiko, standardrisiko og ukendt risiko, som viser lignende resultater for ukendt og standard risiko, hvilket underbygger, at de manglende data vedr. cytogenetik ikke udgør en væsentlig risiko for bias.



Usikkerheder

COVID-19 pandemien påvirkede begge kohorter, men gennem længst tid for lenalidomid-kohorten. Det kan have betydning for sammenligningen mellem de 2 kohorter, idet der kan være flere covid-relaterede tilfælde af behandlingsophør i lenalidomid-kohorten.

Opfølgningstiden er ikke lang nok til, at hverken den mediane PFS eller OS er opnået. Dermed vurderes data at være umodne, hvilket betyder, at estimerne er usikre, samt at den langsigtede effekt af lenalidomid vedligeholdelsesbehandling er ukendt.

Ca. 24 % af patienterne i lenalidomid-kohorten fik ikke vedligeholdelsesbehandlingen med lenalidomid. Årsagerne er ikke rapporteret, men den manglende vedligeholdelsesbehandling kan skyldes flere ting: 1) lægefaglige vurdering: kontraindikationer som nylig DVT, dårlig almen tilstand eller dårlig knoglemarvsfunktion efter HDT/ASCT, 2) patientens præference: fravalg grundet usikkerheden vedr. betydningen af COVID-19, eller fravalg grundet godt respons efter HDT/ASCT og favorabel cytogenetik, da nogle patienter ikke synes risikoen for bivirkninger er det værd, når prognosen er god, og de dermed formentlig skal have vedligeholdelsesbehandling i lang tid.

Analyserne er udarbejdet på baggrund af data fra alle patienterne i de to kohorter, uanset om de fik lenalidomid eller ej i lenalidomid-kohorten. Denne tilgang svarer tilnærmelsesvist til ITT-analyserne i de randomiserede studier, dvs. effekten af den tildelte behandling. Resultaterne afspejler derfor til dels effekten af at behandlingen er tilgængelig og til dels den egentlige effekt af at få behandlingen.

Chakraborty 2018

Et retrospektivt registerstudie, med data fra alle patienter, som fik deres første HDT/ASCT (<12 mdr. fra diagnosen) på Mayo Clinic, Minnesota, USA, mellem januar 2010 og maj 2015.

Induktionsbehandlingen var protoasomhæmmer- og/eller IMiD-baseret. Patienter, som var døde eller progredieret før dag 100 efter HDT/ASCT, blev ekskluderet. Resultater er rapporteret for patienter behandlet med lenalidomid, patienter behandlet med bortezomib, og patienter, som ikke fik vedligeholdelsesbehandling.

Population

Der er to væsentlige forskelle mellem patienter behandlet med lenalidomid, og patienter, som ikke fik vedligeholdelsesbehandling, vurderet ud fra baselinekarakteristika:

- Der er flere i lenalidomidgruppen, som har en højrisiko cytogenetisk profil (baseret på FISH), sammenlignet med observationsgruppen (31 % vs. 8 %). Patienter, som var i højrisiko for progression efter HDT/ASCT blev typisk behandlet med bortezomib, jf. daværende retningslinjer. 58 % af patienterne i bortezomibgruppen var i højrisiko vs. 31 % i lenalidomidgruppen. Andelen med højrisiko profil i lenalidomidgruppen adskiller sig dog ikke væsentligt fra



lenalidomidgruppen i de øvrige studier (mellem 24 % og 37 %, der er ingen FISH-data for CALGB).

- Der var færre patienter i lenalidomidgruppen, som havde opnået komplet respons (CR) eller stringent CR (sCR) på dag 100 efter HDT/ASCT, sammenlignet med observationsgruppen (29 % vs. 53 %). Patienter, som ikke fik vedligeholdelsesbehandling, havde dermed et bedre udgangspunkt.

Usikkerheder

Opfølgningstiden er ikke lang nok til, at den mediane OS er opnået. Dermed vurderes data at være umodne, hvilket betyder, at estimaterne er usikre. Data for PFS vurderes at være modne.

Forskellene i baselinekarakteristika stiller umiddelbart patienterne i lenalidomidgruppen dårligere end patienterne i observationsgruppen.

Overlevelseskurverne har et plateau i den første periode, hvilket kan indikere *immortal time bias*, dvs. en periode, hvor patienterne ikke er eksponeret for udfaldet (progression eller død). Der er ikke tilstrækkeligt informationer i artiklen til at afgøre risikoen for bias.

Cherniawsky 2021

Et retrospektivt registerstudie, med data fra *Canadian Myeloma Research Group Database* (CMRGDB), som omfatter perioden 2007-2016.

Artiklen rapporterer data fra patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft, som har fået bortezomib-baseret induktionsbehandling efterfulgt af HDT/ASCT. Patienterne fik enten lenalidomid vedligeholdelsesbehandling eller ingen behandling.

Population

Baselinekarakteristika for de to grupper er relativt ens, dog er der forskel på:

- I lenalidomidgruppen var andelen med ISS I højere sammenlignet med observationsgruppen (36 % vs. 27 %), mens andelen med ISS III var lavere (25 % vs. 37 %).
- I lenalidomidgruppen var andelen med højrisiko cytogenetik højere sammenlignet med observationsgruppen (24 % vs. 18 %).
- I begge grupper indeholdt det hyppigst anvendte induktionsregime både cyclofosamid og bortezomib (som 2-stofskombination eller i kombination med dexamethason eller prednisolon), dog flest i observationsgruppen (89 % vs. 69 %). Det næsthyppest regime i begge grupper var bortezomib + dexamethason eller prednisolon, dog flest i lenalidomidgruppen (25 % vs. 9 %).

Usikkerheder

Behandlingerne har ændret sig siden den periode, hvor data blev indsamlet. Det gælder særligt data for observationsgruppen, som primært er patienter, som startede behandlingen før 2012.



Opfølgningstiden er ikke lang nok til, at den mediane OS er opnået. Dermed vurderes data at være umodne, hvilket betyder, at estimaterne er usikre. Data for PFS vurderes at være modne.

Overlevelseskurverne har et plateau i den første periode, hvilket kan indikere *immortal time bias*, dvs. en periode, hvor patienterne ikke er eksponeret for udfaldet (progression eller død). Der er ikke tilstrækkeligt informationer i artiklen til at afgøre risikoen for bias.

Garderet 2024

Et retrospektivt registerstudie, gennemført af *worldwide network for stem cell transplantation (WBMT)*, som omfatter perioden 2013-2017.

Data blev indsamlet fra 11 regionale registre, med data fra i alt 86 lande.

Alle HDT/ASCT blev rapporteret (for det amerikanske register dog afgrænset til HDT/ASCT indenfor 12 måneder efter diagnosen).

Population

Der blev rapporteret data fra 103.847 patienter med første HDT/ASCT i perioden fra 2013 til 2017. Heraf var der data for effektmål for 61.725 patienter, hvoraf 37.459 var fra Europa.

Der var information om vedligeholdelsesbehandling for 6.801 patienter. Omkring 51 % af disse patienter fik lenalidomid vedligeholdelsesbehandling i den samlede population, 58 % i den europæiske population.

Medianalderen ved diagnose var 60 år, og kun 5 % af patienterne var ældre end 70 år ved HDT/ASCT. 58 % var mænd, og 73 % kaukasiere (93 % i den europæiske population).

Usikkerheder

Data er indsamlet fra 1662 afdelinger i 86 lande. Det store datamateriale er en styrke, men giver også variation i datakvalitet og heterogenitet af data herunder patientpopulationer og behandlingsregimer.

Medianen for OS og PFS er opnået, og data vurderes dermed at være modne.

3.2 Sammenligning af effekt

3.2.1 Oversigt over effektestimater

Tabel 4 viser effektestimater for OS og PFS, samt andele, som ophører behandlingen i de inkluderede studier. Figurer, som viser absolut OS og PFS, fremgår af bilag.



Tabel 5. effektestimater for OS og PFS, samt andele, som ophører behandlingen i de inkluderede studier

median tid fra HDT/ASCT	Intervention (lenalidomid) Komparator	Behandlingsophør	Overlevelses-rate [95%CI]	median OS, mdr. [95%CI]	Median PFS, mdr. [95%CI]	Absolutte forskelle, mdr.	relative forskelle [95%CI]
CALGB: Holstein 2012 (3-års OS rate) Holstein 2017 (ITT- analyser) McCarthy 2018 (analyser justeret for cross-over~)							
91 mdr.	N = 231. Median dosis: 6,8 mg/dag	85 % pga. AEs: 18 %	3-års OS: 88 % [84; 93] 5-års OS: 76 % [70; 81]	113,8 [100; ikke nået]	57,3 [44; 73]	OS: 29,7 OS, justeret: 40,1 PFS: 28,4	OS HR 0,61 [0,46-0,80]
	N = 229. Placebo	96 % pga. AEs: 3 %	3-års OS: 80 % [74; 86] 5-års OS: 64 % [58; 70]	84,1 [74; 106]	28,9 [23; 36]		OS HR, justeret: 0,52 [0,36; 0,73]
	N = 86. Overkrydsning fra placebo til lenalidomid	83 % pga. AEs: 16 %	-	-	-		PFS* HR: 0,57 [0,46; 0,71]
Myeloma XI: Jackson 2019 (ITT- analyser) Pawlyn 2022 (PFS ved median opfølgningstid på 44,7 mdr.)							
31 mdr.	N = 730. Dosis justeret for 69 %	81 % pga. AEs: 28 %	3-års OS: 88 % [84; 91]	Ikke nået [66; ikke nået]	64 PFS2: ikke nået	PFS: 30	OS HR 0,69 [0,52-0,93]
	N = 518. Observation	-	3-års OS: 80 % [76; 84]	Ikke nået [61; ikke nået]	32 PFS2: 59 [52; ikke nået]		PFS HR: 0,52 [0,45; 0,61] PFS2 HR: 0,57 [0,44; 0,73]
Harsløf 2024: analyser justeret for alder, køn, cytogenetisk risiko, ISS							



median tid fra HDT/ASCT	Intervention (lenalidomid) Komparator	Behandlingsophør	Overlevelses-rate [95%CI]	median OS, mdr. [95%CI]	Median PFS, mdr. [95%CI]	Absolutte forskelle, mdr.	relative forskelle [95%CI]
31 mdr.	N = 277. Dosisreduktion hos 37,5 %	52 % pga. bivirkninger: 27 %	3-års OS: 86 % [82; 91]	Ikke nået	Ikke nået		OS HR: 1,22 [0,78; 1,89]
	N = 364. Præ-lenalidomid	-	3-års OS: 89 % [86; 93]	Ikke nået	3-års PFS: 61 % [55; 67])		OS HR, justeret: 1,16 [0,74; 1,82]
					Ikke nået	-	OS HR, standard risiko: 0,75 [0,55; 1,02]
					3-års PFS: 55 % [50; 60])		PFS HR: 0,82 [0,65; 1,02]
							PFS HR, justeret: 0,84 [0,66; 1,07]
Chakraborty 2018: Univariate analyser i ITT-populationen med variable: alder, ISS, FISH, responsrate efter HDT/ASCT, vedligeholdelses-behandling							
46 mdr.	N = 132.	51 % pga. bivirkninger: 17 %	4-års OS: 79 % [70; 86]	Ikke nået	36,5 [34;48]		OS HR: 1,09 [0,69; 1,67]
	N = 341. Observation	-	4-års OS: 80 % [75; 85]	Ikke nået		PFS: 8,8	PFS HR: 0,65 [0,49; 0,85]
					27,7 [24;33]		PFS HR, justeret: 0,48 [0,35; 0,66]
Cherniawsky 2021							



median tid fra HDT/ASCT	Intervention (lenalidomid) Komparator	Behandlingsophør	Overlevelses-rate [95%CI]	median OS, mdr. [95%CI]	Median PFS, mdr. [95%CI]	Absolutte forskelle, mdr.	relative forskelle [95%CI]
Len: 49,1 mdr. Obs: 45,3 mdr.	N = 723. De fleste fik brug for dosisreduktion.	inden relaps: 19,6 %	5-års OS: 81 %	Ikke nået (124 – ikke nået)	58,2 [52;64] PFS2: ikke nået		
	N = 533. Observation	-	5-års OS: 61,5 %	98,3	34,6 [31;38] PFS2: 64,2 [55;75]	PFS: 23,6	
Garderet 2024: analysen inkluderer kun patienter uden events efter 3 mdr. (OS n = 2904, PFS n = 2753). Justeret for alder, år for HDT/ASCT, Karnofsky score, komorbiditet, sygdomsstadie, melphalandosis, <i>random country effect</i>							
41 mdr.	N = 3.449	-	2-års OS: 88,4 % [88,1; 88,7] 6-års OS: 63,4 % [62,7; 64]	90,2 [88;94]	36,5 [36,1; 37] (2-års PFS: 64,6 % [64,1; 65] 6-års PFS: 28,6 % [28; 29,2]	-	OS HR: 0,48 [0,35; 0,65] PFS HR: 0,62 [0,51; 0,75]
	N = 747. Observation (ingen estimer rapporteret)	-	-	-	-	-	-

~med antagelse om ens behandlingseffekt for patienter som starter med lenalidomid ved henholdsvis randomisering og crossover

*Time to progression (TTP): tid til progressiv sygdom eller død (alle årsager) efter HDT/ASCT



3.2.1 Samlet overlevelse (OS)

Overlevelseskurver fremgår af Bilag 2.

Randomiserede studier

I CALGB var medianen for samlet overlevelse ca. 114 måneder for patienter, som blev behandlet med lenalidomid, mens den for placebogruppen var ca. 84 måneder.

I Myeloma XI var opfølgningstiden for kort til at opnå medianen for samlet overlevelse.

Efter 3 år var 88 % fortsat i live i lenalidomidgruppen og 80 % i observationsgruppen, i både CALGB og i Myeloma XI. 5-års overlevelsen i CALGB var henholdsvis 76 % og 64 %.

Observationelle studier

I studierne fra Danmark, USA og Canada var opfølgningstiden for kort til at opnå medianen for samlet overlevelse. I det globale registerstudie var halvdelen af patienterne, som blev behandlet med lenalidomid, fortsat i live efter 90 måneder.

I det danske studie var der ikke forskel på andelen, som fortsat var i live efter 3 år (86 % i lenalidomidgruppen og 89 % i observationsgruppen).

Det amerikanske studie viste heller ikke forskel i andelen i live efter 4 år (79 % i lenalidomidgruppen og 80 % i observationsgruppen)

I det canadiske studie var 81 % fortsat i live i lenalidomidgruppen og 62 % i observationsgruppen efter 5 år.

I det globale studie var der i lenalidomidgruppen fortsat 88 % i live efter 2 år og 63 % efter 6 år.

3.2.2 Progressionsfri overlevelse (PFS)

Overlevelseskurver fremgår af Bilag 2.

Randomiserede studier

I de to randomiserede studier var median PFS for patienterne, som blev behandlet med lenalidomid, henholdsvis 57 og 64 måneder. For patienterne, som ikke fik vedligeholdelsesbehandling, var medianen for progressionsfri overlevelse 29-32 måneder.

Observationelle studier

I det danske studie var opfølgningstiden for kort til at opnå medianen for progressionsfri overlevelse. Der var ikke statistisk signifikant forskel i andelen, som fortsat var progressionsfri efter 3 år (61 % i lenalidomidgruppen og 55 % i observationsgruppen).

De øvrige studier viste en forskel i PFS for de to grupper, men med variation i medianen for PFS (USA: 37 vs. 28 mdr., Canada: 58 vs. 35 mdr., Global: 37 mdr. for lenalidomidgruppen).



3.2.3 Progressionsfri overlevelse 2 (PFS2)

PFS2 er i Myeloma XI defineret som tid fra randomisering (til vedligeholdelsesbehandling) til dato for andet relaps, opstart af 3. linje behandling, eller død uanset årsag. For patienter, som havde været i lenalidomid vedligeholdelsesbehandling, blev medianen for PFS2 ikke nået, mens den var 59 måneder, for patienter, som ikke fik vedligeholdelsesbehandling.

I det canadiske registerstudie er PFS2 defineret som tid fra opstart af 2. linje kemoterapi til død eller relaps. Her var medianen for PFS2 ikke nået for patienter, som havde været i lenalidomid vedligeholdelsesbehandling, mens den var 64 måneder, for patienter, som ikke fik vedligeholdelsesbehandling.

Da PFS2 ikke er defineret ens i de to studier, er resultaterne ikke sammenlignelige.

3.2.4 Medicinrådets vurdering af effekten af lenalidomid vedligeholdelsesbehandling

Medicinrådet anbefalede i 2019 lenalidomid vedligeholdelsesbehandling på baggrund af de 2 randomiserede studier, selvom lægemidlet havde en høj pris. Vurderingen var primært baseret på resultater fra CALGB-studiet, som var placebo-kontrolleret og havde den længste opfølgning. Der var ca. 30 måneders forskel i både den mediane overlevelse og den mediane PFS, mens forskellen i overlevelsesraten efter 3 år var ca. 8 %-point. Opdaterede data fra CALGB viser, at der efter 5 år er 12 %-points forskel i overlevelsesraten. Myeloma XI understøtter disse resultater, idet der er tilsvarende forskelle i median PFS samt 3-års overlevelse.

Denne revurdering tager udgangspunkt i de 2 randomiserede studier, hvor opdaterede analyser underbygger, at der er en væsentlig effekt af lenalidomid vedligeholdelsesbehandling.

Data fra de observationelle studier er ikke entydige i forhold til om lenalidomid vedligeholdelsesbehandling har en effekt på overlevelse. Kun i det globale registerstudie er medianen for OS opnået, hvor den er estimeret til at være 90 måneder. Medianen for observationsgruppen er ikke rapporteret i studiet, men analysen viser en væsentlig relativ forskel med en HR på 0,48 [95 % CI 0,35; 0,65].

I det danske studie er 3-års overlevelsen hhv. 86 % og 89 % for lenalidomid- og observationsgruppen. Begge rater er dermed på niveau med lenalidomidgruppen fra de randomiserede studier (88 %). For lenalidomidgruppen underbygger det resultaterne fra de randomiserede studier, men det er uklart hvad forklaringen er på den høje overlevelsesrate i observationsgruppen i det danske registerstudie, sammenlignet med placebo/observation i de randomiserede studier. Det kan til dels skyldes, at der er kommet flere nye behandlingsmuligheder i den mellem liggende periode. Ud fra baselinekarakteristika kan en medvirkende faktor være, at der er færre med højrisiko cytogenetik i præ-lenalidomid-kohorten i det danske studie (19 %) sammenlignet med observationsgruppen i Myeloma XI (35 %).



3.2.5 Cytogenetisk risikoprofil

Flere studier (angivet i Tabel 5) viser, at høj risiko cytogenetik er associeret med en dårligere OS og PFS. Subgruppeanalyser i Chakraborty, Cherniawsky og Myeloma XI tyder på at patienter med højrisiko cytogenetik har længere PFS og i to af studierne længere OS på lenalidomid vedligeholdelsesbehandling, mens Myeloma XI fandt en undergruppe med isoleret gain(1q) eller > 2 højrisiko forandringer som havde ingen eller begrænset effekt af lenalidomid vedligehold. I studiet af Harsløf et al. er der ikke påvist forskel i PFS hos patienter med højrisiko cytogenetik i lenalidomid-kohorten sammenlignet med præ-lenalidomid kohorten.

Tabel 6. subgruppeanalyser for cytogenetisk risikoprofil

Studienavn, median opfølgningstid fra HDT/ASCT	Beskrivelse
Myeloma XI, 31 mdr.	<i>Of 556 patients, 17% with double-hit multiple myeloma (≥ 2 risk markers), 32% with single-hit (1 risk marker), and 51% without risk markers were analyzed. Single-hit MM derived the highest PFS benefit from Len maintenance, specifically, isolated del(1p), del(17p), and t(4;14), with ~40-fold, 10-fold, and sevenfold reduced risk of progression or death (PFS), respectively, compared with observation. This benefit translated into improved PFS2 and OS for this group of patients compared with observation; median PFS was 10.9 vs 57.3 months for observation vs Len maintenance. Patients with isolated gain(1q) derived no benefit, and double-hit MM limited benefit (regardless of risk lesions involved) from Len maintenance. Median PFS was consistently <24 months for all subgroups of patients with double hit, even those randomized to Len maintenance.</i>
Panopoulou 2023 t(4; 14), t(14; 16), t(14; 20), DEL(1p), Gain(1Q), Del(17p)	
Harsløf 2024, 31 mdr.	<i>In a subgroup analysis of patients with standard-risk cytogenetics, we found a non-significant trend toward longer PFS in the LM cohort; unadjusted HR 0.75 (0.55, 1.02) ($p = 0.06$). In patients with high-risk cytogenetics, no difference was observed between the LM and pre-LM cohorts</i>
Chakraborty 2018, 46 mdr.	<i>A total of 232 patients (51.6%) had ISS stage III or high-risk cytogenetics by FISH at diagnosis. In the no maintenance group, patients with high-risk cytogenetics or ISS stage III disease had an inferior PFS and OS compared with those with standard-risk cytogenetics and ISS stage I/II disease (P-value 0.032 and 0.001 for PFS and OS, respectively). However, there was no significant difference in PFS or OS observed between the two risk subgroups among patients receiving lenalidomide maintenance therapy, suggesting that lenalidomide mitigates the adverse prognostic features of high-risk genetics and advanced ISS stage.</i>
Cherniawsky 2021, 49,1 mdr. (len), 45,3 (obs)	<i>The presence of high-risk cytogenetics was associated with reduced PFS and OS in all patients. While the worse outcome could not be overcome entirely with the use of maintenance both median PFS and OS were improved regardless of cytogenetic risk.</i>



Studienavn, median opfølgningstid fra HDT/ASCT	Beskrivelse
Publikationer	
Garderet 2024, 41 mdr.	<i>High-risk cytogenetics (HR 2.13) and a higher ISS (HR 2.13 and 1.51 for ISS III and II, respectively) were associated with worse OS, PFS, and RI (cumulative relapse incidence)</i>

3.3 Sikkerhed

I CALGB og Myeloma XI er de hyppigste uønskede hændelser ved lenalidomid vedligeholdelsesbehandling rapporteret, opdelt på grader af alvorlighed. Disse er gengivet i bilag 3.

Vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid er ikke bivirkningsfrit, og 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 påvirke livskvaliteten. Grad 1-2 bivirkninger har ikke nødvendigvis en behandlingsmæssig konsekvens (fx dosisreduktion eller ophør), men summen af flere grad 1-2 bivirkninger kan tilsammen medføre, at en patient ønsker at ophøre behandlingen.

Der er 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. De fleste bivirkninger vil ophøre, hvis behandlingen stoppes, herunder de hæmatologiske.

Der er kun rapporteret få tilfælde af tromboembolier, som er den bivirkning, udover SPM, hvor der er størst risiko for en vedvarende betydning for patienten, der i nogle tilfælde vil skulle have langvarig antikoagulationsbehandling.

I det danske observationelle studie var der ca. 43 % af patienterne, som fik lenalidomid vedligeholdelsesbehandling, som også fik lenalidomid i en senere behandlingslinje (2. eller senere). Tilsvarende andel for patienter, som ikke havde fået vedligeholdelsesbehandling, var ca. 72 %.

3.3.1 Sekundære primære maligniteter

Der er en øget forekomst af sekundære primære maligniteter (SPM) ved anvendelse af lenalidomid. 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.

Risikoen for SPM må afvejes overfor den enkelte patients mulighed for at få en potentielt effektiv behandling. Risikoen for udvikling af SPM skal indgå som en del af dialogen med patienten om forventet effekt og risici ved behandlingen. Hovedparten af patienter med



knoglemarvskræft vil på et tidspunkt i deres behandlingsforløb modtage lenalidomid, enten som vedligeholdelsesbehandling eller behandling i kombination med andre lægemidler.

Studie	Sekundære primære maligniteter (SPM) rapporteret i studiet
CALGB	Len: 19 % (18 hæmatologiske, 14 solide, 11 non-invasive)
	Placebo: 3 % (3 solide, 1 non-invasiv)
	Overkrydsning fra placebo til len: 15 % (3 hæmatologiske, 6 solide, 5 non-invasive)
Myeloma XI	Len: 7,7 % (3 hæmatologiske, 24 non-melanom hudkræft, 28 solide)
	Observation: 3,2 % (1 hæmatologisk, 1 non-melanom hudkræft, 18 solide)
Harsløf 2024	Len: 2,6 % (brystkræft 2, blærekræft 1, mave-tarm-kræft 1, lungekræft 1, sarcom 1, æggestokkræft 1, malignt melanom 1, myelodysplastisk syndrom 1)
	Observation: Ikke rapporteret
Chakraborty 2018	Len: 4,6 % (2 hæmatologiske, 4 solide)
	Kumulativ 5-års incidens: 5,4 %
	Observation: 5 % (4 hæmatologiske, 13 solide) Kumulativ 5-års incidens: 6,4 %
Cherniawsky 2021	Len: 3,4 % (bryst-, hjerne-, lunge-, nyrekræft. 1 tilfælde af kronisk lymfatisk leukæmi)
	Observation: 6,4 % (hud-, lunge-, blære- og prostatakkræft)
Garderet 2024	ikke rapporteret

3.3.2 Behandlingsophør pga. bivirkninger

I de randomiserede studier er der 18-28 %, som ophører behandlingen med lenalidomid på grund af ønskede hændelser.

I CALGB var årsagerne primært cytopeni (n = 9), infektioner (n = 7) og udslæt (n = 6).

I det danske og det amerikanske observationelle studie er det henholdsvis 27 % og 17 % af patienterne, som ophører behandlingen med lenalidomid pga. bivirkninger. I det canadiske studie er der i alt 20 %, som ophører behandlingen inden relaps (ophør pga. bivirkninger er ikke angivet). Behandlingsophør er ikke angivet i det globale registerstudie.



I det danske studie er der 43 % af patienterne, som fik lenalidomid vedligeholdelsesbehandling, der også fik en lenalidomid-holdig behandling i efterfølgende linjer. I observationsgruppen var den tilsvarende andel 72 %. Det er ikke oplyst hvor mange af de patienter, som stoppede lenalidomid vedligeholdelsesbehandling, også senere fik lenalidomid. Af de 16 patienter, som ophørte lenalidomid vedligeholdelsesbehandling pga. bivirkninger, var der 8, som senere fik lenalidomid.

I det danske studie er der foretaget en sammenligning mellem patienter, som efter 6 måneder er ophørt og patienter som fortsat er i vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid. Effekten er stort set ens for de to grupper, både for PFS og OS. Median PFS og median OS er ikke nået efter en maksimal opfølgningstid på ca. 3 år og der er mange censoreringer i begge grupper. Data må derfor anses for ikke at være modne.

Baselinekarakteristika for patienter, som ophørte lenalidomid (n = 51) vs. patienter, som fortsatte med lenalidomid (n = 206), adskilte sig ved:

- Færre med WHO performance status >1 blandt patienter, som ophørte (7 % vs. 17 %)
- Flere med VGPR eller bedre blandt patienter, som ophørte (92 % vs. 86 %)
- Lidt flere, blandt patienter, som ophørte havde fået lenalidomid som en del af induktionsbehandlingen (71 % vs. 67 %)
- Lidt flere, blandt patienter, som ophørte, havde højrisiko cytogenetik, defineret som t(4;14), t(14;16), og del(17p) (30 % vs. 26 %)
- Flere med osteolytiske forandringer fortsætter med lenalidomid (78 % vs. 66 %)
- Flere med nyrefunktionspåvirkning (kreatinin > 177 $\mu\text{mol/L}$) blandt patienter som ophørte (18 % vs. 9 %)

3.4 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Baseret på det foreliggende datagrundlag er det ikke entydigt, hvad gevinsten ved lenalidomid vedligeholdelsesbehandling er, sammenlignet med ingen behandling. Der er forskellige usikkerheder ved resultaterne fra de studier, som belyser effekt og bivirkninger ved lenalidomid vedligeholdelsesbehandling, herunder begrænset opfølgningstid og betydningen af forskelle i behandlinger før og efter vedligeholdelsesbehandling.

Både Myeloma XI og især det dobbeltblindede, placebokontrollerede studie, CALGB, er metodisk mere robuste end de observationelle studier. Yderligere er opfølgningstiden længst i CALGB, hvilket styrker resultaterne. De observationelle studier kan belyse effekten af at implementere en behandling i praksis. Ulempen ved de observationelle studier er den manglende randomisering, hvorfor der er risiko for bias. En generel svaghed ved randomiserede studier er, at patienterne er selekterede og typisk er i bedre almen tilstand og med færre komorbiditeter end patienter, som behandles i klinisk praksis. Resultaterne reflekterer derfor ikke nødvendigvis den effekt, man vil se i klinisk praksis. Dog må denne forskel vurderes mindre end ved studier i senere linjer eller hos ældre patienter, da gruppen af patienter som gennemgår HDT/ASCT i forvejen er en



selekeret gruppe i bedre almen tilstand og med mindre komorbiditet end hele kohorten af patienter med knoglemarvskræft. Dette underbygges af, at overlevelsesraten i det danske observationelle studie er på samme niveau som i de randomiserede studier.

For at kunne vurdere effekten af lenalidomid vedligeholdelsesbehandling kræves det for alle studietyperne en relativt lang observationsperiode for at kunne give et troværdigt estimat for progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse. I det danske studie er der ikke påvist statistisk signifikant forskel på OS mellem grupperne. Median PFS og median OS er ikke nået i lenalidomid-kohorten efter en median opfølgningstid på 31 mdr. (maksimalt ca. 4 år) hvilket skal ses i forhold til en median overlevelse på 7-10 år. Der var desuden mange censoreringer i LM-kohorten (Bilag 2). OS-data må derfor anses for ikke at være modne.

I det danske registerstudie er der desuden en indbygget risiko for bias, idet patienterne er inddelt i de to kohorter baseret på tidsperiode. Alle underliggende ændringer over tid, f.eks. ændringer i patientpopulation, anden behandling og Covid-pandemien, vil derfor influere på resultaterne. Der er justeret for forskelle i de observerede patientkarakteristika, men der er stadig risiko for bias som følge af evt. forskelle, som justeringen ikke adresserer.

Herudover er der 24 % i lenalidomidkohorten, som ikke opstarter lenalidomid, hvilket alt andet lige gør forskellen på de to kohorter mindre. Derudover foreligger der ikke data for, om denne gruppe har andre baselinekarakteristika end patienter, der modtog lenalidomid. Begge forhold kan introducere bias i analysen. Der foreligger subgruppeanalyser for PFS og OS for de patienter, som henholdsvis fortsatte og stoppede lenalidomid indenfor 6 mdr., men der er ikke analyser for de patienter, som indgik i lenalidomidgruppen og aldrig opstartede behandlingen.

4. Diskussion

Perioden efter HDT/ASCT, hvor patienten opnår et godt respons, er den periode i sygdomsforløbet, hvor patienten oftest har bedst almen tilstand og kan forvente den længste periode uden progression, hvilket er afgørende for patientens funktionsniveau og livskvalitet. Samtidig er det også en af de eneste perioder med mulighed for at være behandlingsfri og dermed undgå generende bivirkninger.

På den ene side introducerer vedligeholdelsesbehandlingen risiko for bivirkninger i en ellers behandlingsfri periode, men på den anden side kan vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid formentlig forlænge denne gode periode. Nogle patienter har ikke bivirkninger eller vil foretrække at leve med grad 1-2 bivirkninger, netop i forventning om en bedre prognose.

I det danske studie opstarter 76 % af patienterne i lenalidomid-kohorten med lenalidomid og halvdelen af patienterne ophører behandlingen, heraf halvdelen pga. bivirkninger. De hyppigste bivirkninger, som var årsag til behandlingsophør, var fatigue, cytopeni og neuropati.



Bivirkningerne ved lenalidomid 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. Der er en vis risiko for SPM ved behandling med lenalidomid, men herudover er der rapporteret få alvorlige bivirkninger i studierne. Hovedparten af patienter med knoglemarvkræft vil imidlertid modtage lenalidomid på et tidspunkt i deres behandlingsforløb, og derfor udsættes patienterne på et tidspunkt for risikoen for SPM uanset om lenalidomid gives som vedligeholdelsesbehandling eller i kombination med andre lægemidler ved aktiv sygdom.

Under akut behandlingskrævende perioder i sygdomsforløbet vil mange patienter acceptere bivirkninger, selv om de er generende, fordi sygdommen er alvorlig og med risiko for hurtig progression og dårlig livskvalitet uden behandling. Under lenalidomid vedligeholdelsesbehandling har mange patienter god sygdomskontrol og derfor vil både patienterne og klinikerne formentlig generelt være tilbøjelige til hurtigere at ophøre behandlingen ved bivirkninger. Samtidig er det ikke entydigt, hvad gevinsten ved lenalidomid vedligeholdelsesbehandling er sammenlignet med ingen behandling.

Klinisk praksis i dag er, at lægen og patienten har en dialog om fordele og ulemper ved behandling med lenalidomid vedligehold, hvor man drøfter den enkelte patients ønsker, prognose, behandlingseffekt efter HDT/ASCT og risiko for bivirkninger og effekt ved lenalidomid vedligehold. Mange patienter har modtaget lenalidomid som induktionsbehandling og har derfor allerede en fornemmelse af, om de tåler behandlingen godt eller dårligt, selvom de ved induktionsbehandling får lenalidomid i kombination med dexamethason og bortezomib.



5. Referencer

1. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid som mulig standardbehandling til knoglemarvskræft efter højdosiskemoterapi med stamcellestøtte [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/10780/baggrund-for-medicinraadets-anbefaling-vedroerende-vedligeholdelsesbehandling-med-lenalidomid-vers-11.pdf>
2. Harsløf M, Chanchiri I, Silkjær T, Frølund UC, Teodorescu EM, Nielsen KB, et al. Nationwide implementation of lenalidomide maintenance in multiple myeloma: A retrospective, real-world study. *EJHaem*. 2024;5(2):316–24.
3. DMSG. Dansk Myelomatose Database Årsrapport 2022 [internet]. 2022. Tilgængelig fra: www.rkkp.dk
4. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Dansk Myelomatose Database Årsrapport 2021 [internet]. 2021. Tilgængelig fra: https://www.sundhed.dk/content/cms/89/4689_myelomatose_aarsrapport_2020_publiceret.pdf
5. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* [internet]. 2014;15(12):e538–48. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204514704425>
6. Dansk Myelomatose Database (DaMyDa) Årsrapport 2023 [internet]. Tilgængelig fra: www.sundhed.dk
7. European Medicines Agency. Produktresumé - Revlimid. London: European Medicines Agency; 2017. s. 1–57.
8. Chakraborty R, Muchtar E, Kumar SK, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, et al. Outcomes of maintenance therapy with lenalidomide or bortezomib in multiple myeloma in the setting of early autologous stem cell transplantation. *Leukemia*. 2018;32(3):712–8.
9. Cherniawsky HM, Kukreti V, Reece D, Masih-Khan E, McCurdy A, Jimenez-Zepeda VH, et al. The survival impact of maintenance lenalidomide: An analysis of real-world data from the Canadian Myeloma Research Group national database. Vol. 106, *Haematologica*. Ferrata Storti Foundation; 2021. s. 1733–6.
10. Garderet L, Gras L, Koster L, Baaij L, Hamad N, Dsouza A, et al. Global characteristics and outcomes of autologous hematopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: A study of the worldwide network for blood and marrow transplantation (WBMT). *Am J Hematol*. 2024;
11. Jones JR, Cairns DA, Menzies T, Pawlyn C, Davies FE, Sigsworth R, et al. Maintenance lenalidomide in newly diagnosed transplant eligible and non-



- eligible myeloma patients; profiling second primary malignancies in 4358 patients treated in the Myeloma XI Trial. *EClinicalMedicine*. 2023;62.
12. Panopoulou A, Cairns DA, Holroyd A, Nichols I, Cray N, Pawlyn C, et al. Optimizing the value of lenalidomide maintenance by extended genetic profiling: an analysis of 556 patients in the Myeloma XI trial [internet]. Tilgængelig fra: www.isrctn.com/ISRCTN49407852
 13. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. Vol. 366, *N Engl J Med*. 2012.
 14. Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(9):e431–42.
 15. McCarthy PL, Richardson P, Suman V, Cooper M, Saunders O, Dhanasiri S, et al. Survival Analysis from the CALGB Study of Lenalidomide Maintenance Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Post-Autologous Stem Cell Transplantation Adjusted for Crossover (Alliance 100104). *Blood*. 2018;132(Supplement 1):4737–4737.
 16. 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>
 17. Pawlyn C, Menzies T, Davies FE, de Tute RM, Henderson R, Cook G, et al. Defining the Optimal Duration of Lenalidomide Maintenance after Autologous Stem Cell Transplant - Data from the Myeloma XI Trial. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):1371–2.
 18. Jones JR, Cairns DA, Menzies T, Pawlyn C, Davies FE, Sigsworth R, et al. Maintenance lenalidomide in newly diagnosed transplant eligible and non-eligible myeloma patients; profiling second primary malignancies in 4358 patients treated in the Myeloma XI Trial. *EClinicalMedicine*. 2023;62.
 19. Panopoulou A, Cairns DA, Holroyd A, Nichols I, Cray N, Pawlyn C, et al. Optimizing the value of lenalidomide maintenance by extended genetic profiling: an analysis of 556 patients in the Myeloma XI trial [internet]. Tilgængelig fra: www.isrctn.com/ISRCTN49407852
 20. Chakraborty R, Muchtar E, Kumar SK, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, et al. Outcomes of maintenance therapy with lenalidomide or bortezomib in multiple myeloma in the setting of early autologous stem cell transplantation. *Leukemia*. 2018;32(3):712–8.



21. Cherniawsky HM, Kukreti V, Reece D, Masih-Khan E, McCurdy A, Jimenez-Zepeda VH, et al. The impact of lenalidomide maintenance on second-line chemotherapy in transplant eligible patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* [internet]. 2021;106(5 PG-673–681):673–81. Tilgængelig fra: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2010504986&from=export> NS -
22. Garderet L, Gras L, Koster L, Baaij L, Hamad N, Dsouza A, et al. Global characteristics and outcomes of autologous hematopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: A study of the worldwide network for blood and marrow transplantation (WBMT). *Am J Hematol*. 2024;



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende knoglemarvskræft

Forperson

Anne Kærsgaard Mylin
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk
Hematologisk Selskab

Medlemmer

Deltager ikke

Region Nordjylland

Anja Klostergaard (næstforperson)
Overlæge

Region Midtjylland

Charlotte Toftmann Hansen
Overlæge

Region Syddanmark

Bo Amdi Jensen*
Overlæge

Region Sjælland

Carsten Helleberg
Overlæge

Region Hovedstaden

Constance Eline Grandjean Poulsen
Specialist

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Kenneth Skov
Overlæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Lisbeth Egeskov
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Carsten Levin
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

*har ikke deltaget i revurderingen af lenalidomid vedligeholdelsesbehandling



7. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	29. januar 2025	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag

Bilag 1

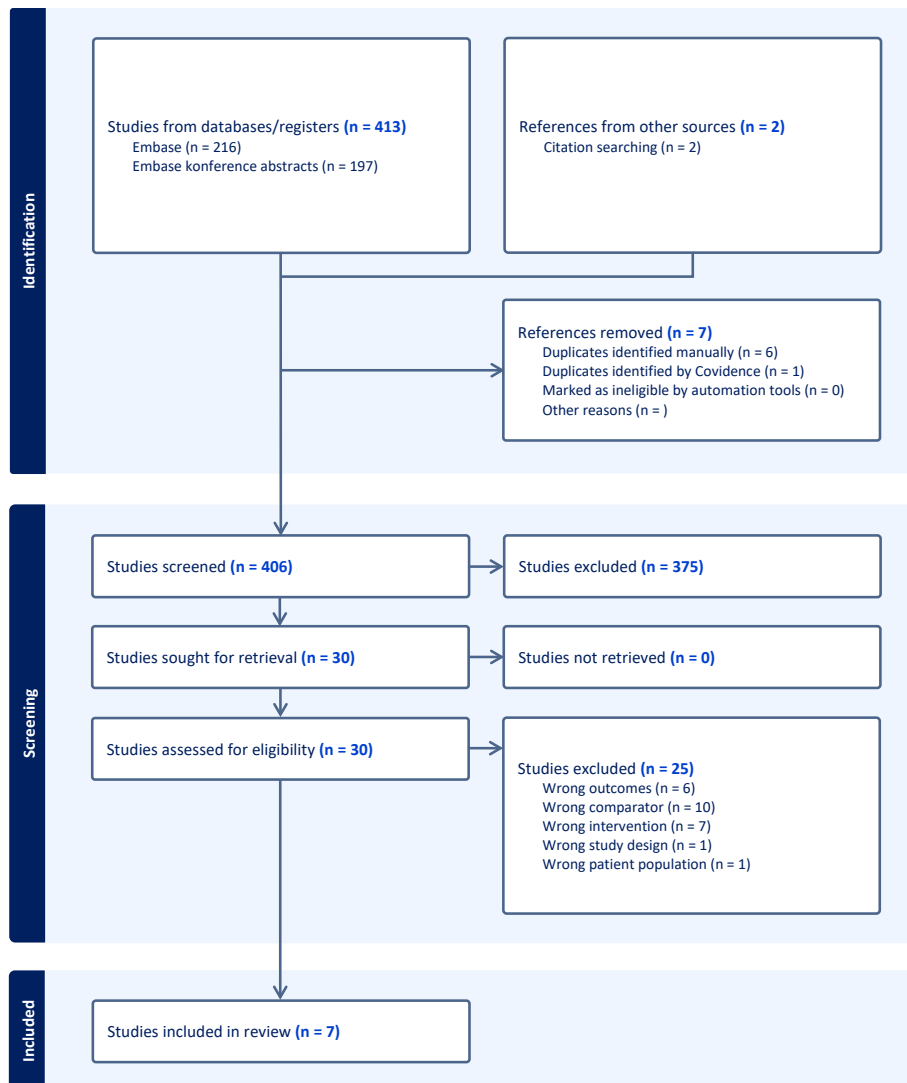
Litteratursøgning gennemført af Medicinrådet den 2. september 2024. in- og eksklusionskriterier fremgår af Tabel 5. PRISMA-diagram fremgår af Figur 1.

Tabel 7. in- og eksklusionskriterier

	Inkluderes	Ekskluderes
Population	Voksne patienter med nyligt diagnosticeret myelomatose, der har gennemgået højdosis kemoterapi med stamcellestøtte efter enhver form for induktionsbehandling. Patienterne kan have fået kort konsolideringsbehandling, uanset type.	Patienter som ikke har modtaget højdosis kemoterapi med stamcellestøtte
Intervention	Lenalidomid monoterapi vedligeholdelsesbehandling i dosering: 10 mg/dag i 21/28 dage eller 28/28 dage, med mulighed for øgning til 15 mg/dag	Lenalidomid kombinationsbehandlinger, andre vedligeholdelsesbehandlinger. dosering: 25 mg/dag lenalidomid
Komparator	Placebo/observation	Andre vedligeholdelsesbehandlinger
Effekt mål	OS, PFS, livskvalitet, sikkerhed	
Studietype	Observationelle kohortestudier Randomiserede kontrollerede studier	Case-studier Reviews (systematiske reviews anvendt til tjek af referencer) Cost-effectiveness studier



DMC Lenalidomide vedligeholdelsesbehandling 2024



20th November 2024

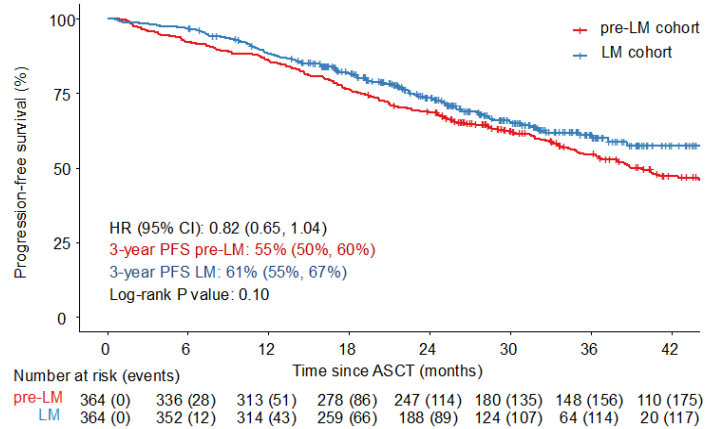
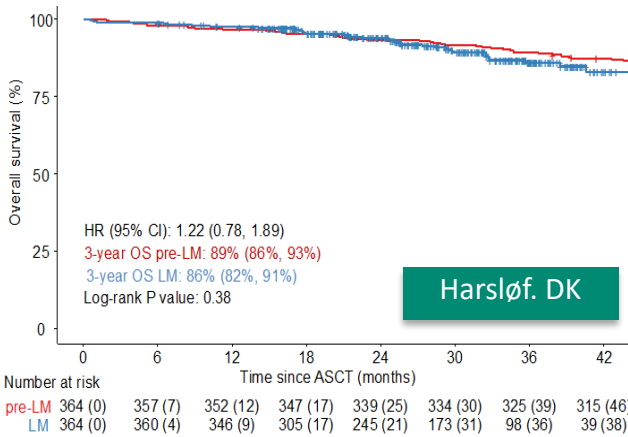
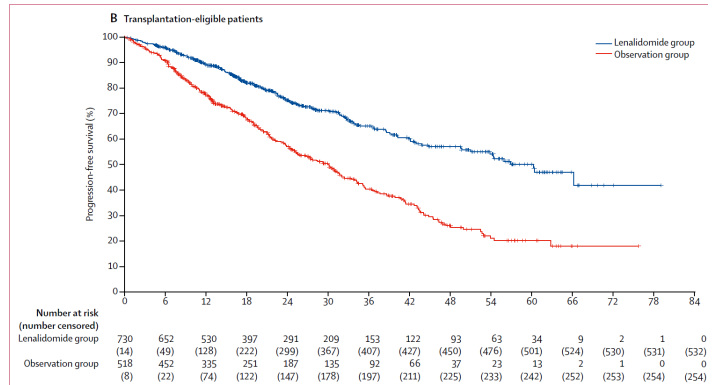
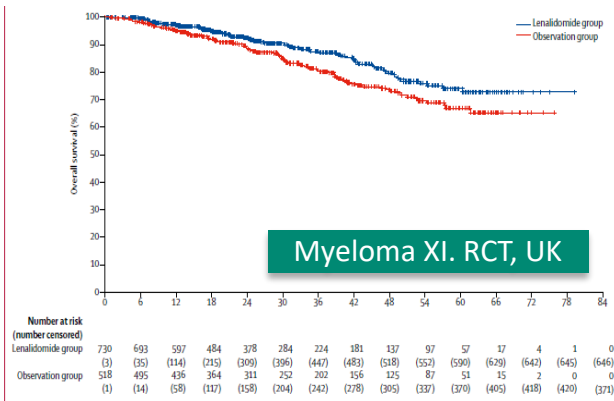
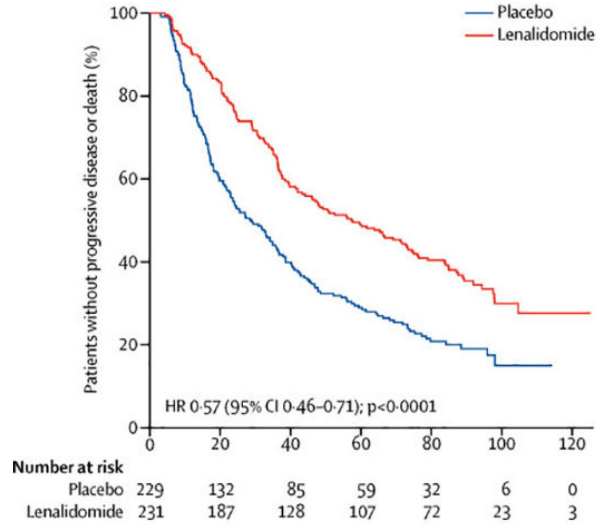
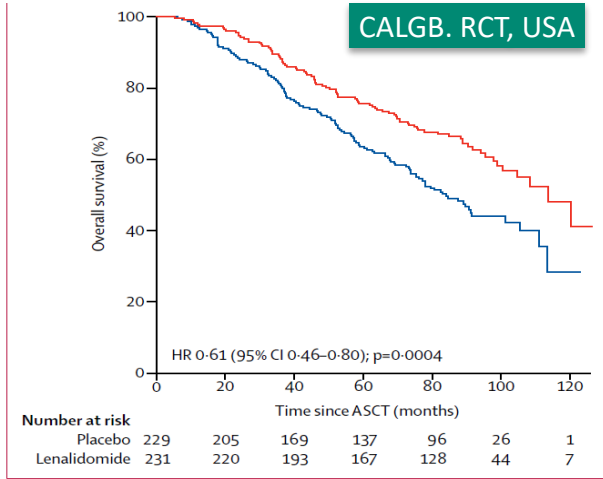


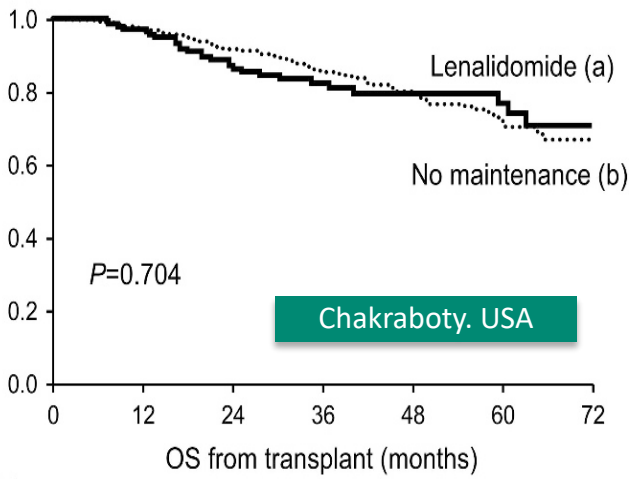
Figur 1. PRISMA diagram



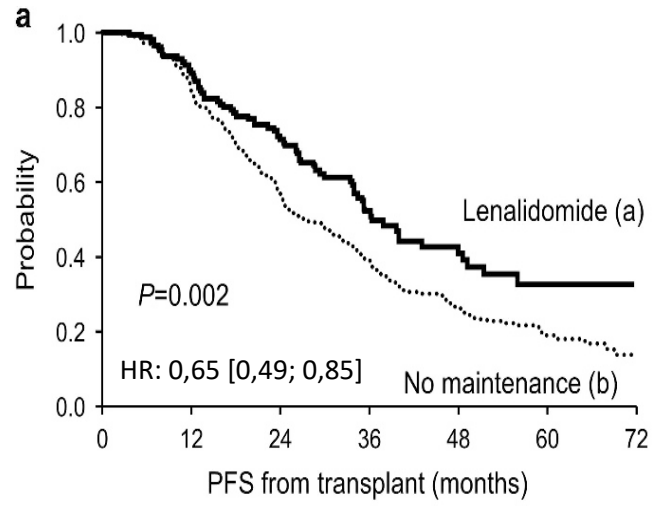
Bilag 2

Overlevelseskurver, samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse

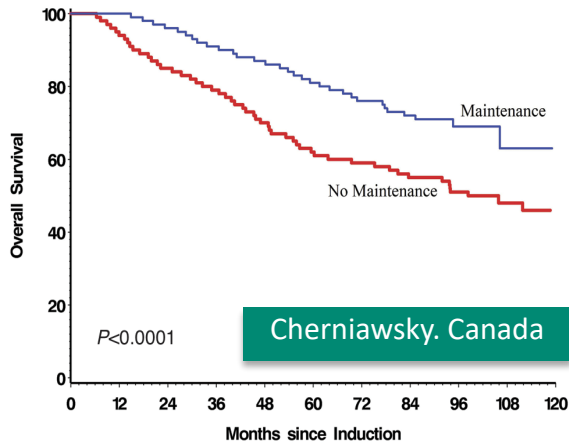




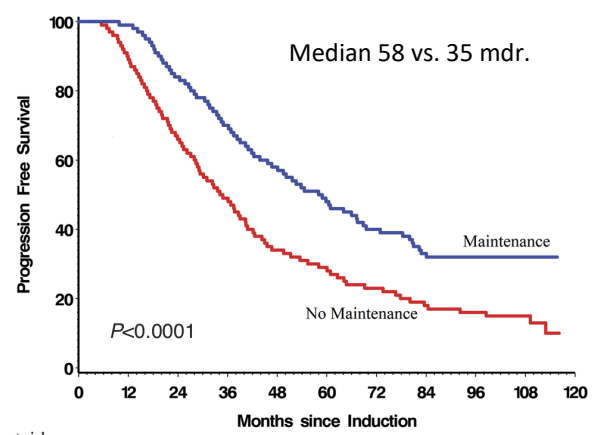
At risk	0	12	24	36	48	60	72
a	132	127	105	62	42	28	14
b	341	330	295	228	152	83	33



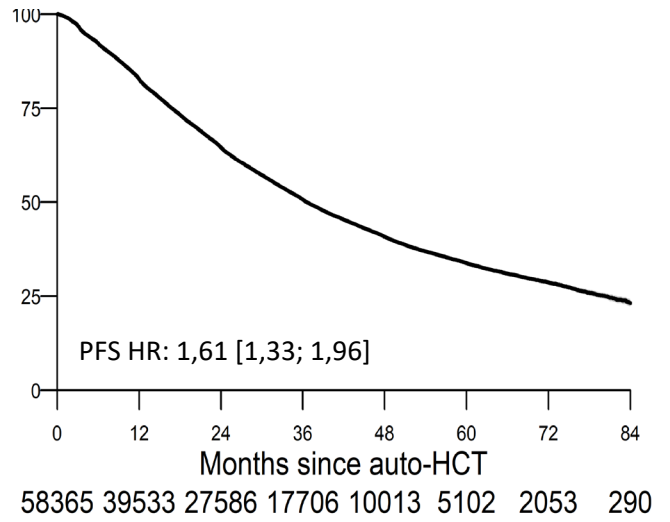
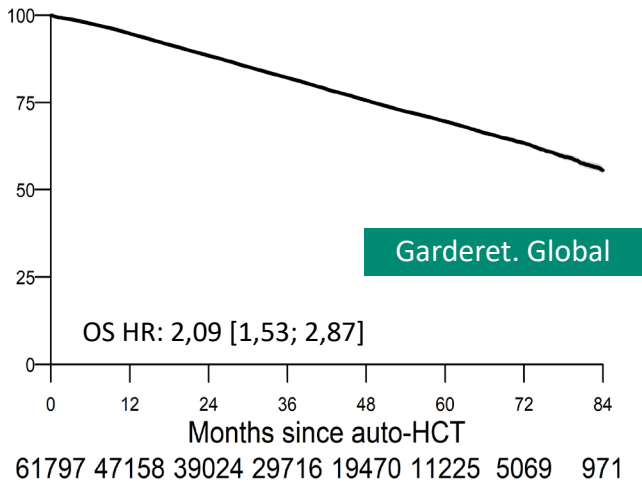
At risk	0	12	24	36	48	60	72
a	132	117	88	39	25	13	7
b	341	291	188	104	51	22	7



Patients at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Maintenance	723	707	641	496	375	231	136	73	27	10	1
No Maintenance	533	447	375	320	253	187	139	95	59	30	13



Patients at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Maintenance	723	701	562	384	257	138	76	34	12	6	1
No Maintenance	533	421	291	192	121	88	51	30	17	8	2





Bilag 3

Tabel 8. Uønskede hændelser rapporteret i de randomiserede studier

	CALGB ^a	Myeloma XI ^b
Trombocytopeni (lavt antal blodplader)	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
Neutropeni (lavt antal hvide blodelegemer)	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
Neutropeni med feber	Grad 1: 1 % Grad 2: 0 Grad 3: 6 % Grad 4: < 1 % Grad 5: 0	-
Leukopeni (lavt antal hvide blodlegemer)	Grad 1: 2 % Grad 2: 2 % Grad 3: 12 % Grad 4: 1 % Grad 5: 0	-
Lymfopeni	Grad 1: 1 % Grad 2: 1 % Grad 3: 9 % Grad 4: < 1 % Grad 5: 0	-
	Hæmoglobin Grad 1: 6 % Grad 2: 3 % Grad 3: 4 % Grad 4: 1 % Grad 5: 0	Blodmangel Grad 1-2: 60 % Grad 3: 4 % Grad 4: < 1 % Grad 5: 0
Tromboembolier (blodpropper), herunder blodpropper i lungerne	-	Lungeemboli Grad 3: 0,5 % Grad 4: 0,1 % Andre embolier Grad 3: 0,4 % Grad 4: 0 Tromboembolisk hændelse



		Grad 3: 0,1 % Grad 4: 0
	'Conduction abnormality'	Hjertelidelser
	Grad 1: 0	Grad 1-2: 0
	Grad 2: 0	Grad 3: 0
	Grad 3: < 1 %	Grad 4: 0
	Grad 4: 0	Grad 5: < 1 %
	Grad 5: 0	
	Vaskulær	-
	Grad 1: 0	
	Grad 2: 0	
	Grad 3: 0	
	Grad 4: 0	
	Grad 5: < 1 %	
Blodforgiftning	-	Grad 1-2: < 1 % Grad 3: 1 % Grad 4: 1 % Grad 5: < 1 %
Infektioner	Infection (documented clinically or microbiologically)	lower or upper respiratory tract
	Grad 1: < 1 %	Grad 1-2: 24 %
	Grad 2: 2 %	Grad 3: 8 %
	Grad 3: 6 %	Grad 4: < 1 %
	Grad 4: 1 %	Grad 5: < 1 %
	Grad 5: 0	Other infections and infestations:
	Infection with normal absolute neutrophil count or grade 1 or 2	Grad 1-2: 9 %
	Grad 1: 0	Grad 3: 2 %
	Grad 2: 3 %	Grad 4: 0
	Grad 3: 6 %	Grad 5: 0
	Grad 4: 0	
	Grad 5: < 1 %	
Fatigue (udmattende træthed)	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 (Fatigue or lethargy)
Perifer neuropati (nerveskade i hænder og fødder)	-	Grad 1-2: 29 % Grad 3: 1 % Grad 4: 0 Grad 5: 0
Hoste	-	Grad 1-2: 13 % Grad 3: < 1 %



		Grad 4: 0 Grad 5: 0
Udslæt	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
Smerter	Smerter Grad 1: 3 % Grad 2: 2 % Grad 3: 3 % Grad 4: 0 Grad 5: 0	Muskelsmerter Grad 1-2: 12 % Grad 3: 0 Grad 4: < 1 % Grad 5: 0
		Ledsmerter Grad 1-2: 10 % Grad 3: < 1 % Grad 4: 0 Grad 5: 0
	-	Rygsmarter Grad 1-2: 16 % Grad 3: < 1 % Grad 4: 0 Grad 5: 0
	-	Forstoppelse Grad 1-2: 28 % Grad 3: < 1 % Grad 4: 0 Grad 5: 0
	-	Kvalme Grad 1-2: 13 % Grad 3: < 1 % Grad 4: 0 Grad 5: 0
	Diarré Grad 1: 23 % Grad 2: 16 % Grad 3: 5 % Grad 4: 0 Grad 5: 0	-

^aadverse 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.

^bgrade 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.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk