

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

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

Medicinrådets konklusion

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

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

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

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

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

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

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

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

Om Medicinrådet:

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

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

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

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

Forkortelser

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

Indhold

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

1 Baggrund

Myelomatose

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

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

Prævalens og incidens

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

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

Anvendelse af det nye lægemiddel

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

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

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

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

2 Formål

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

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

3 Metode

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

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

Ansøgers endelige ansøgning blev modtaget den 13. november 2017.

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

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

4 Litteratursøgning

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

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

Ansøgers PRISMA-diagram og litteraturgennemgang fremgår af ansøgningen.

Identificerede studier

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 Klinisk merværdi

5.1 Klinisk spørgsmål

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

5.2 Klinisk merværdi

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

5.2.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

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

Attal 2012 (IFM 2012)

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

Baselinekarakteristika

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

McCarthy 2012 (CALGB 2012)

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

Baselinekarakteristika

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

Palumbo 2014 (GIMEMA 2014)

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

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

Baselinekarakteristika

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

Population

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2.2 Resultater og vurdering

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

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

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

Overlevelse (overall survival) (kritisk)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Behandlingsophør grundet bivirkninger (kritisk)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Livskvalitet (vigtigt)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2.3 Øvrige overvejelser

Risiko for udvikling af refraktæritet

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

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

Begrundelse for valg af doseringsregime

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

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

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

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

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

5.2.4 Evidensens kvalitet

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

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

6 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

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

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

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

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

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

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

7 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

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

8 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

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

9 Referencer

1. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2016. 2016;
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538–48.
3. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Dansk Myelomatose Database [internet]. [citeret 10. oktober 2017]. Tilgængelig fra: <http://www.myeloma.dk>
4. Attal M, Arousseau JEANUCH, Toppa ANNEAS, Otto JEANAS. a Prospective , Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma. 1996;91–7.
5. Child JA, Morgan G, Davies F, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2003;348(19):1875–83.
6. Levy V, Katsahian S, Femand JP, Mary JY, Chevret S. A meta-analysis on data from 575 patients with multiple myeloma randomly assigned to either high-dose therapy or conventional therapy. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(4):250–60.
7. European Medicines Agency. Produktresumé - Revlimid. London: European Medicines Agency; 2017. s. 1–57.
8. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366(19):1770–81.
9. Holstein SA, Jung S, Richardson PG, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2017;4(9):e431–42.
10. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2012;366(19):1782–91.
11. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2014;371(10):895–905.
12. Mccarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma : A Meta-Analysis. 2017;
13. European Medicines Agency. Assessment report Revlimid. London: European Medicines Agency; 2017.

Bilag 1 - Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Fagudvalget vedrørende knoglemarvskræft (myelomatose)

Udpeget af

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

Medicinrådets sekretariat

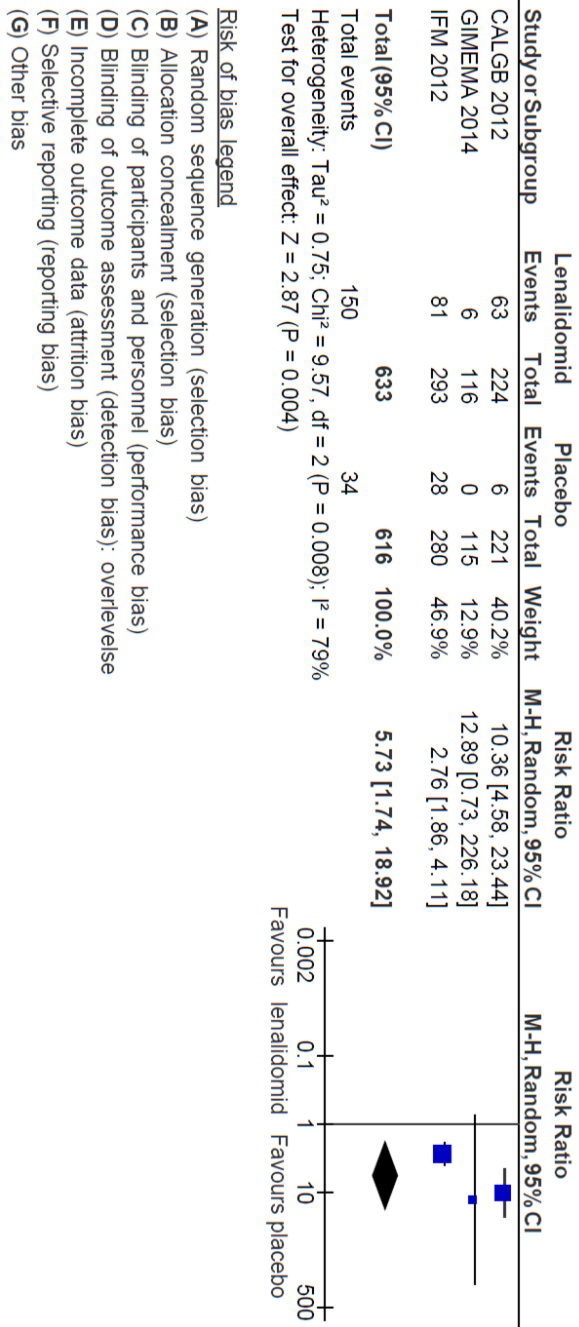
<p>Projekt- og metodeansvarlig Karen Kleberg Hansen</p> <p>Projektgruppe Heidi Møller Johnsen Ehm Andersson Galijatovic Gedske Thomsen Louise Klokke Madsen</p> <p>Fagudvalgskordinator Anette Pultera Nielsen</p>	<p>Informationsspecialist Ole Nørgaard</p> <p>Biostatistisk chefkonsulent Jan Odgaard-Jensen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

Bilag 2 – Forskelle mellem de tre primærstudier

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

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

Bilag 3 – Forrest plot for metaanalyse på effektmålet behandlingsophør



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

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

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

* Data cut-off 1. marts 2015

¹ Inkluderer ikke data under de 2 konsoliderende behandlinger med lenalidomid

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

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

¹ Data cut-off 1. februar 2012

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

³ Uoplyst

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

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

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

* Data cut-off 1. marts 2015

¹ Inkluderer ikke data under de 2 konsoliderende behandlinger med lenalidomid

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

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

¹ Data cut-off 1. februar 2012

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

³ Uoplyst

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

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

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

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

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

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

¹ Data cut-off 1. februar 2016

Bilag 5 - GRADE evidensprofiler

Cochrane Risk of Bias

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

Characteristics of studies

Characteristics of included studies

CALGB 2012

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

Risk of bias table

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

GIMEMA 2014

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

Risk of bias table

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

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

IFM 2012

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

Risk of bias table

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

GRADE-evidensprofil

GRADE-evaluering af evidens kvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af lenalidomid

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