

2020

KARTLEGGINGSOVERSIKT

Legemidler for behandling av myelomatose

Utgitt av	Folkehelseinstituttet, område for helsetjenester, klynge for vurdering av tiltak
Tittel	Legemidler for behandling av myelomatose
Forfattere	Forfattere Ingrid Kristine Ohm, Christopher Rose, Elisabet Hafstad, Severin Zinöcker, Ulrikke Højslev Lund og Arna Desser, Folkehelseinstituttet
Prosjektleder	Arna Desser, Folkehelseinstituttet
Prosjektgruppe	Ingrid Kristine Ohm, Christopher Rose, Elisabet Hafstad, Severin Zinöcker og Ulrikke Højslev Lund, Folkehelseinstituttet
Prosjektnummer	ID2019_072
Publikasjonstype	Kartleggingsoversikt
Utgivelsesår/Måned	Mars 2020

Saksnummer: 064A-20

Kartlegging for Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet (FHI), ved Ingrid Kristine Ohm, Arna Desser, Christopher Rose, Elisabet Hafstad, Severin Zinöcker og Ulrikke Højslev Lund
Dato:	20.03.2020

Innhold

Hva saken omhandler i korte trekk	3
Bakgrunn for saken	3
Informasjon til Bestillerforum RHF.....	3
Generelt om populasjon, intervensjon, komparator, utfallsmål og studiedesign.....	3
1. Nylig diagnostiserte pasienter egnet for stamcelletransplantasjon (NDMM ASCT).....	4
2. Nylig diagnostisert myelomatose uegnet for stamcelletransplantasjon (NTE NDMM)	5
3. Relapserende, remitterende myelomatose (RRMM).....	6
Tilleggsbestillinger fra Bestillerforum RHF 27.01.2020.....	7
Oppsummering og konklusjon	8
Vedlegg 1.....	10
Vanlige forkortelser.....	10
Vedlegg 2.....	11
Legemiddelregimer anbefalt i norske retningslinjer.....	11
Vedlegg 3.....	12
NDMM ASCT – systematiske oversikter	12
NDMM ASCT – kliniske studier.....	18
Vedlegg 4.....	20
NTE NDMM – systematiske oversikter.....	20
NTE NDMM – kliniske studier	27
Vedlegg 5.....	29
RRMM – systematiske oversikter.....	29
RRMM – kliniske studier.....	42
Vedlegg 6.....	46
Referanser	46

Kartlegging ID2019_072 Behandling av benmargskreft (myelomatose)

Hva saken omhandler i korte trekk

Kartlegging av dokumentasjon for tre ulike populasjonsgrupper av myelomatose:

- 1) nylig diagnostisert myelomatose egnet for stamcelletransplantasjon (NDMM ASCT)
- 2) nylig diagnostisert myelomatose uegnet for stamcelletransplantasjon (NTE NDMM)
- 3) relapserende, remitterende myelomatose (RRMM)

Bakgrunn for saken

Etter møte i Bestillerforum RHF 27.5.2019 fikk FHI oppdrag om å gjennomføre en fullstendig metodevurdering av behandlinger for benmargskreft. Ettersom bestillingen manglet en tydelig beskrivelse av ønsket populasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål (PICO), som er grunnlaget for enhver metodevurdering, sendte FHI et notat til Bestillerforum RHF for å få avklaring på dette. I møte 16.12.2019 i Bestillerforum RHF ble det bestemt følgende: «Folkehelseinstituttet lager en kartleggingsoversikt som oppsummerer hva som finnes av systematiske oversikter for behandling av myelomatose. Saken tas så opp igjen i Bestillerforum RHF.»

Informasjon til Bestillerforum RHF

Generelt om populasjon, intervensjon, komparator, utfallsmål og studiedesign

Vi har søkt etter oppsummert forskning i Epistemonikos (database med ca 310 000 systematiske oversikter innenfor medisin og helsefag), og supplert med søk etter kliniske studier i MEDLINE og Embase publisert fra 2017 (til 2020). I søket etter kliniske studier har vi kun inkludert randomiserte, kontrollerte studier med progresjonsfri overlevelse (progression-free survival) og/eller total overlevelse (overall survival) som utfallsmål.

Vi har tatt utgangspunkt i de tre populasjonsforslagene fra henholdsvis kliniske eksperter, Statens Legemiddelverk, og Sykehusinnkjøp. Alle publikasjoner har blitt kategorisert etter populasjonstype. Publikasjoner som ikke har oppgitt noen av de tre populasjonsforslagene vises ikke i denne rapporten.

Det er ikke klart hvor stor andel myelomatosepasienter som befinner seg i hver av de oppgitte gruppene. Median alder ved diagnostidspunkt er 71 år (1), og kun de yngste pasientene, det vil si pasienter under 65-70 år er egnet for stamcelletransplantasjon i henhold til norske retningslinjer og anbefalinger (2;3). I 2018 var det totalt 2374 personer med myelomatose i Norge (1). Av disse hadde nesten 16 % hatt diagnosen i under ett år, ca 40 % hadde hatt diagnosen i over 5 år og ca 15 % hadde hatt diagnosen i over 10 år (1). Sett i sammenheng med de foreslåtte populasjonsgruppene vil dette si at det er færrest pasienter nylig diagnostisert med myelomatose som er egnet for stamcelletransplantasjon og flere pasienter med nylig diagnostisert myelomatose som ikke er egnet for stamcelletransplantasjon. Ettersom myelomatose er en sykdom som (foreløpig) ikke kan kureres, vil de fleste pasientene på et eller annet tidspunkt oppleve tilbakefall (relapser) som følge av at sykdommen «returnerer» etter behandling eller at behandlingen ikke har effekt (refraktær) (4). Sett i sammenheng med de foreslåtte populasjonsgruppene vil dette si at det sannsynligvis er flest pasienter som inngår i gruppen med relapserende, remitterende myelomatose.

Legemidlene vi har tatt utgangspunkt i er hentet fra listen i forslaget fra 27.05.2019, samt fra protokoll etter møte i Bestillerforum RHF av 27.01.2020; henholdsvis bortezomib (V),

NYE METODER

lenalidomid (R), thalidomid (T), daratumumab (D), pomalidomid (P), elotuzumab (E), panobinostat (F), carfilzomib (K) og ixazomib (I), samt isatuximab (Is). Oversikt over legemiddelregimer/-kombinasjoner som per i dag inngår i norske behandlingsretningslinjer for myelomatose finnes i *Vedlegg 2 (3)*. I de systematiske oversiktene og kliniske studiene er det også identifisert flere andre legemiddelkombinasjoner som ikke inngår i de norske retningslinjene, og som inkluderer andre legemidler enn legemidlene som ble oppgitt i forslaget av 27.05.2019, samt 27.01.2020.

1. Nylig diagnostiserte pasienter egnet for stamcelletransplantasjon (NDMM ASCT)

Vi identifiserte 6 systematiske oversikter (Vedlegg 3: *NDMM ASCT – systematiske oversikter*) (5-10) og 7 kliniske studier beskrevet i 7 artikler (Vedlegg 3: *NDMM ASCT – kliniske studier*) (11-17). Legemidler som inngår i en eller flere av disse studiene (enten alene eller i kombinasjon med andre) er bortezomib, lenalidomid, thalidomid, daratumumab og ixazomib.

Tabell 1: Oppsummeringstabell NDMM ASCT

Forfatter/Studie	År	Publikasjoner*	Legemidler på listen (uavhengig av kombinasjon)†									
			V	R	T	D	I	K	P	F	E	Is
<i>Systematiske oversiktsartikler</i>												
Al-Ani et al (5)	2017	14		x								
McCarthy et al (6)	2017	3		x								
Sekine et al (7)	2018	10 (studier)	x	x	x							
Dhakai et al (8)	2018	4	x	x								
Su et al (9)	2019	4	x	x								
Zhang et al (10)	2020	10	x	x	x							
<i>Kliniske studier (publisert fra 2017-2020)</i>												
CASSIOPEIA (11)	-	1	x		x	x						
GMMG-MM5 (12)	-	1	x	x								
VCAT (13)	-	1	x		x							
BMT CTN 0702 (14)	-	1	x	x								
CALGB 100104 (15)	-	1		x								
PETHEMA/GEM2012 (16)	-	1	x		x							
TOURMALINE-MM3 (17)	-	1						x				

V: bortezomib (Velcade), R: lenalidomid (Revlimid), T: thalidomid, D: daratumumab (Darzalex), I: ixazomib, K: carfilzomib (Kyprolis), P: pomalidomid, F: panobinostat (Farydak), E: elotuzumab (Empliciti), Is: isatuximab
 * Mhp kliniske studier gjelder dette publikasjoner fra 2017 til 2020
 † Legemidlene i denne tabellen er begrenset til legemidlene som ble listet i forslag til fullstendig metodevurdering, i tillegg til isatuximab som var ønsket lagt til i senere Bestillerforum-møte. Dette betyr at legemiddelregimer som inngår i de ulike studiene kan inneholde flere legemidler som ikke står på denne listen (f.eks. deksametason, cyklofosamid, pembrolizumab, etc)

Betraktninger mhp NDMM ASCT

- 1) Forslaget til denne populasjonsgruppen kommer fra de kliniske ekspertene, da de mener at denne pasientgruppen er den de mangler mest informasjon om vedrørende behandling.
- 2) Ifølge Nye Metodens nettsider ble det i 2019 bestilt en hurtigmetodevurdering (behandlingskombinasjon: DVTd: ID2019_078) fra Statens Legemiddelverk som spesifikt retter seg mot denne pasientgruppen (18). Oppdraget har status «Bestilt» i Statens Legemiddelverks egen oversikt, og forespørsel om dokumentasjonspakke er sendt til produsentene (19).
- 3) Pasientgruppen er forholdsvis ung, da autolog stamcelletransplantasjon generelt sett kun er aktuelt som behandling for pasienter under 65-70 år (2;3).

NYE METODER

- 4) Legemiddelkombinasjonene/-regimene inkluderer induksjon, transplantasjon, konsolidering-, og vedlikeholdsbehandling. Alle disse behandlingsfasene kan inneholde flere ulike legemiddelkombinasjoner og -doser i ulikt antall behandlingssykluser. Vi må sannsynligvis regne hele legemiddelregimet (hvert ulikt legemiddel, hver ulik dosering, og ulike behandlingssykluser) som én behandling. Dette vil medføre at resultatene for effekt og sikkerhet da gjelder for hvert enkelt totale behandlingsregime (induksjon + transplantasjon + konsolidering + vedlikehold).
- 5) Legemidlene som inngår i behandlingsregimene til denne pasientgruppen virker hovedsakelig å begrense seg til bortezomib, lenalidomid og thalidomid. En metodevurdering med utgangspunkt i denne pasientgruppen blir da mer eller mindre begrenset til disse legemidlene. Denne pasientgruppen er ikke egnet dersom man ønsker å metodevurdere flest mulig av legemidlene på listen i forslaget.

2. Nylig diagnostisert myelomatose uegnet for stamcelletransplantasjon (NTE NDMM)

Vi identifiserte 7 systematiske oversikter (Vedlegg 4: *NTE NDMM – systematiske oversikter*) (20-26) og 9 kliniske studier beskrevet i 13 artikler (Vedlegg 4: *NTE NDMM – kliniske studier*) (27-39). Legemidler som inngår i en eller flere av disse studiene (enten alene eller i kombinasjon med andre) er bortezomib, lenalidomid, thalidomid, daratumumab, ixazomib, carfilzomib, og elotuzumab.

Tabell 2: Oppsummeringstabell NTE NDMM

Forfatter/Studie	År	Publikasjoner*	Legemidler på listen (uavhengig av kombinasjon)†										
			V	R	T	D	I	K	P	F	E	Is	
<i>Systematiske oversiktsartikler</i>													
Blommestein et al (20)	2019	24	x	x	x	x							
Cao et al (21)	2019	29	x	x	x	x							
Piechotta et al (22)	2019	25	x	x	x								
Ramasamy et al (23)	2019	8 (44)	x	x	x	x							
Sekine et al (24)	2019	29	x	x	x	x							
Weisel et al (25)	2016	20	x	x	x								
Xu et al (26)	2019	6	x	x	x	x	x	x					
<i>Kliniske studier (publisert fra 2017-2020)</i>													
ALCYONE (27-29)	-	3	x			x							
CLARION (30)	-	1	x					x					
EMN01 (31)	-	1		x									
FIRST (MM-020) (32-34)	-	3		x									
GERMAIN (35)	-	1	x	x									
HOVON-126/NMSG21.13 (36)	-	1			x		x						
MAIA (37)	-	1		x		x							
NCT02272803 (38)	-	1		x							x		
JapicCTI-152795 (39)	-	1			x								

V: bortezomib (Velcade), R: lenalidomid (Revlimid), T: thalidomid, D: daratumumab (Darzalex), I: ixazomib, K: carfilzomib (Kyprolis), P: pomalidomid, F: panobinostat (Farydak), E: elotuzumab (Empliciti), Is: isatuximab

* Mhp kliniske studier gjelder dette publikasjoner fra 2017 til 2020

† Legemidlene i denne tabellen er begrenset til legemidlene som ble listet i forslag til fullstendig metodevurdering, i tillegg til isatuximab som var ønsket lagt til i senere Bestillerforum-møte. Dette betyr at legemiddelregimer som inngår i de ulike studiene kan inneholde flere legemidler som ikke står på denne listen (f.eks. deksametason, cyklofosamid, pembrolizumab, etc)

Betraktninger mhp NTE NDMM

- 1) Forslaget til denne populasjonsgruppen kommer fra Statens Legemiddelverk.

NYE METODER

- 2) Ifølge Nye Metoders nettsider ble det i 2018 og 2019 bestilt to hurtigmatodevurderinger (to behandlingskombinasjoner: DRd: ID2019_079 og DVMp: ID2019_007) fra Statens Legemiddelverk som spesifikt retter seg mot denne pasientgruppen (40;41). Begge oppdragene har status «Bestilt» i Statens Legemiddelverks egen oversikt, og forespørsel om dokumentasjonspakke er sendt til produsentene (19).
- 3) Ifølge de kliniske ekspertene er denne populasjonsgruppen av mindre interesse for dem, da de mener at behandlingsregimene for denne gruppen er godt nok dokumentert.
- 4) Det virker å være noe mer tilgjengelig litteratur for denne pasientgruppen, enn for NDMM ASCT-gruppen.
- 5) Flere av legemidlene på listen i forslaget inngår i behandlingsregimene for denne pasientgruppen.

3. Relapserende, remitterende myelomatose (RRMM)

Vi identifiserte 13 systematiske oversikter (Vedlegg 5: *RRMM – systematiske oversikter*) (42-54) og 17 kliniske studier beskrevet i 29 artikler (Vedlegg 5: *RRMM – kliniske studier*) (55-83). Alle legemidlene på listen inngår i en eller flere av disse studiene (enten alene eller i kombinasjon med andre): bortezomib, lenalidomid, thalidomid, daratumumab, pomalidomid, elotuzumab, panobinostat, carfilzomib og ixazomib, samt isatuximab.

Tabell 3: Oppsummeringstabell RRMM

Forfatter/Studie	År	Publikasjoner*	Legemidler på listen (uavhengig av kombinasjon)†										
			V	R	T	D	I	K	P	F	E	Is	
<i>Systematiske oversiktsartikler</i>													
Chen et al (42)	2017	8								x			
Gao et al (43)	2019	19	x	x	x				x		x		
Shah et al (44)	2018	14	x	x					x				
Zou et al (45)	2017	37	x	x					x	x	x		
Botta et al (46)	2017	19 (studier)	x	x	x	x	x	x	x		x	x	
Mushtaq et al (47)	2019	35	x			x	x	x	x				
Sun et al (48)	2017b	5	x	x	x			x	x		x	x	
Weisel et al (49)	2018	7 (+ 45)	x		x	x			x		x	x	
Zhang et al (50)	2017	62	x	x	x	x						x	
Maiese et al (51)	2018	108	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Luo et al (52)	2018	29	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
van Beurden-Tan (53)	2017	17 (studier)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Zheng et al (54)	2018	29	x	x		x					x	x	
<i>Kliniske studier (publisert fra 2017-2020)</i>													
ASPIRE (55-57)	-	3		x					x				
A.R.R.O.W. (58)	-	1							x				
CASTOR (59)	-	1	x			x							
ELOQUENT-2 (60-62)	-	3		x								x	
ELOQUENT-3 (63)	-	1								x		x	
ENDEAVOR (64-68)	-	5	x						x				
FOCUS (69)	-	1							x				
ICARIA-MM (70)	-	1								x		x	
JCOG0904 (71)	-	1	x		x								
KEYNOTE-183 (72)	-	1								x			
OPTIMISM (73)	-	1											
POLLUX (74-76)	-	3		x		x							

Forfatter/Studie	År	Publikasjoner*	Legemidler på listen (uavhengig av kombinasjon)†										
			V	R	T	D	I	K	P	F	E	Is	
China Continuation study (77)	-	1		x				x					
TOURMALINE-MM1 (78-80)	-	3		x				x					
NCT02244125 (81)	-	1	x										
EudraCT 2010-021557-40 (82)	-	1	x	x									
NCT01910987 (83)	-	1	x										

V: bortezomib (Velcade), R: lenalidomid (Revlimid), T: thalidomid, D: daratumumab (Darzalex), I: ixazomib, K: carfilzomib (Kyprolis), P: pomalidomid, F: panobinostat (Farydak), E: elotuzumab (Empliciti), Is: isatuximab,
 * Mhp kliniske studier gjelder dette publikasjoner fra 2017 til 2020,
 † Legemidlene i denne tabellen er begrenset til legemidlene som ble listet i forslag til fullstendig metodevurdering, i tillegg til isatuximab som var ønsket lagt til i senere Bestillerforum-møte. Dette betyr at legemiddelregimer som inngår i de ulike studiene kan inneholde flere legemidler som ikke står på denne listen (f.eks. deksametason, cyklofosfamid, pembrolizumab, etc).

Betraktninger mhp RRMM

- 1) Forslaget til denne populasjonsgruppen kommer fra Sykehusinnkjøp HF.
- 2) Ifølge Nye Metoders nettsider ble det fra 2017-2019 bestilt fire hurtigmatodevurderinger (behandlingskombinasjoner: DRd: ID2017_010, Pd: ID2017_042, PVd: ID2019_024 og EPd: ID2018_126) fra Statens Legemiddelverk som spesifikt retter seg mot denne pasientgruppen (84-87). Alle fire oppdragene har status «Bestilt» i Statens Legemiddelverks egen oversikt, og forespørsel om dokumentasjonspakke er sendt til produsentene (19).
- 3) Av alle de tre populasjonsgruppene i denne kartleggingsoversikten virker det å være mest dokumentasjon for RRMM-gruppen.
- 4) Behandling ved tilbakefall/refraktær sykdom avhenger av flere faktorer, som alder, komobiditeter, respons på tidligere behandlinger, og liknende. En fullstendig metodevurdering av denne pasientgruppen kan måtte inndeles etter eller justeres for disse faktorene, samt antall tilbakefall (relapser) pasientene har hatt, og tidligere behandlingsregimer.
- 5) Alle legemidlene på listen i forslaget inngår i behandlingsregimene for denne pasientgruppen.

Tilleggsbestillinger fra Bestillerforum RHF 27.01.2020

1. DKd til kombinasjonsbehandling ved RRMM (ID2019_122)

Forslag om kombinasjonsbehandling med datatumumab, carfilzomib, og deksametason (DKd) ved RRMM ble behandlet i Bestillerforum-møte av 27.01.2020 og følgende ble bestemt: «Folkehelseinstituttet tar med metoden inn i sitt arbeid med å lage en kartleggingsoversikt som oppsummerer hva som finnes av systematiske oversikter for behandling av myelomatose (ID2019_072). Saken tas så opp igjen i Bestillerforum RHF.»

Vi har ikke identifisert noen publikasjoner som omhandler denne behandlingskombinasjonen for denne pasientgruppen i vårt systematiske søk etter kliniske studier publisert fra 2017 til 2020. I forslaget ser vi at referansen som oppgis til dokumentasjon for metoden er lenke til en nyhetssak om en pågående klinisk studie (CANDOR: NCT03158688), som ble presentert på ASH-kongressen i desember 2019. Forslagsstiller har senere informert oss om at primærendpunktet er nådd og studien kommer til å bli publisert i løpet av 2020.

2. IsPd til behandling av RRMM (ID2019_137)

Metodevarsel om kombinasjonsbehandling med isatuximab, pomalidomid og deksametason (IsPd) ved RRMM ble behandlet i Bestillerforum-møte av 27.01.2020 og følgende ble bestemt:

«Folkehelseinstituttet tar med metoden inn i sitt arbeid med å lage en kartleggingsoversikt som oppsummerer hva som finnes av systematiske oversikter for behandling av myelomatose (ID2019_072). Saken tas så opp igjen i Bestillerforum RHF.»

I systematisk søk etter kliniske studier publisert etter 2017 har vi identifisert én studie (ICARIA-MM) med én publisasjon (Attal et al, 2019) som har undersøkt denne legemiddelkombinasjonen (70).

Oppsummering og konklusjon

- Det virker å være minst dokumentasjon for NDMM ASCT, noe mer for NTE NDMM og mest for RRMM
- NDMM ASCT-populasjonen er yngst, mens NTE NDMM-populasjonen er eldst
- Færrest av legemidlene på listen inkluderes i behandling av NDMM ASCT, og flest inkluderes i behandling av RRMM
- Det er bestilt hurtigmatodevurderinger for alle de tre pasientpopulasjonene

Analysen i metodevurderingen kommer til å bli kompleks og arbeidskrevende uavhengig av hvilken av de tre populasjonsgruppene som inkluderes, ettersom behandling av de ulike populasjonsgruppene avhenger av flere faktorer som det må tas hensyn til. Et annet viktig aspekt er at usikkerheten i analysene blir lavere desto flere publikasjoner (med samme behandlingsregimer) som inkluderes i metodevurderingen.

En metodevurdering basert på NDMM ASCT-gruppen vil kunne bidra til å sammenlikne effekt og sikkerhet av behandlingsregimer for en subpopulasjon som er forholdsvis ung og hvor behandlingen er dårligere dokumentert enn for de andre to forelåtte subpopulasjonene. Grunnet begrenset dokumentasjon vil det være høy grad av usikkerhet i resultatene.

En metodevurdering basert på RRMM-gruppen vil i større grad kunne sammenlikne behandlingsregimer som inkluderer mer eller mindre alle legemidlene på listen. Behandlingsregimene for NTE NDMM og særlig NDMM ASCT er i større grad begrenset til vesentlig færre av legemidlene på listen i forslaget.

Kompleksiteten i behandlingsregimene som brukes for henholdsvis NDMM ASCT og RRMM vil by på utfordringer i gjennomføringen av en metodevurdering. For NDMM ASCT benyttes det ulike behandlingsfaser: induksjon, transplantasjon, konsolidering og vedlikehold, som alle kan inneholde flere ulike legemiddelkombinasjoner og -doser i ulikt antall behandlingssykluser. Hele legemiddelregimet må i så fall regnes som én behandling, noe som vil medføre at resultatene for effekt og sikkerhet da gjelder for hvert enkelt totale behandlingsregime (induksjon + transplantasjon + konsolidering + vedlikehold). For RRMM er videre behandling betinget i tidligere behandling, i tillegg til karakteristika for sykdommen og for den enkelte pasient, som prognose, alder, komorbiditeter. Disse faktorene må tas hensyn til i analysen av de ulike behandlingsregimene.

Dersom hensikten med metodevurderingen er å sammenlikne effekt og sikkerhet av behandlingsregimer som inkluderer flest mulig av legemidlene på listen, vil RRMM-gruppen egne seg best.

Denne kartleggingen oppsummerer våre funn med hensyn på bredden og kompleksiteten i de foreslåtte populasjonene, samt intervensjoner, komparatorer og utfallsmål (PICO) som er

NYE METODER

relevante for den opprinnelige bestillingen som ledet til dette arbeidet. Resultatene som presenteres i denne rapporten kan brukes til å velge en spisset PICO som er balansert med hensyn på tilgjengelig evidens og usikkerhet i forhold til den potensielle verdien av en fullstendig metodevurdering. Rapporten i seg selv er imidlertid ikke en fullstendig systematisk oversikt: vi har hverken ekstrahert data for å støtte en metaanalyse, vurdert «risk of bias» og «certainty of evidence», eller gjennomført en helseøkonomisk evaluering. I hvilken grad en fullstendig metodevurdering lar seg gjennomføre, samt fordeler og ulemper ved denne avhenger av primærstudiene den bygger på, og vil til syvende og sist synlig først når arbeidet er ferdig.

Vedlegg 1

Vanlige forkortelser

Forkortelse	Forklaring	
<i>Pasientgrupper</i>		
NDMM	Nylig diagnostisert myelomatose	
NTE	Ikke egnet for stamcelletransplantasjon	
RRMM	Relapserende, remitterende myelomatose	
NDMM ASCT	Nylig diagnostisert myelomatose egnet for stamcelletransplantasjon (ASCT)	
<i>Legemidler i alfabetisk rekkefølge</i>		
D	Daratumumab	Monoklonalt antistoff
E	Elotuzumab (Empliciti)	Monoklonalt antistoff
F	Panobinostat (Farydak)	Histondeacetylasehemmer
I	Ixazomib	Proteasomhemmer
Is	Isatuximab	Monoklonalt antistoff
K	Carfilzomib (Kyprolis)	Proteasomhemmer
P	Pomalidomid	Immunmodulator
R	Lenalidomid (Revlimid)	Immunmodulator
T	Thalidomid	Immunmodulator
V	Bortezomib (Velcade)	Proteasomhemmer
<i>Diverse andre legemidler i alfabetisk rekkefølge</i>		
C	Cyclofosfamid (Sendoxan)	Cytostatikum
d	Deksametason	Kortikosteroid
M	Melfalan (Alkeran)	Cytostatikum
p	Prednison	Kortikosteroid
<i>Eksempler på legemiddelkombinasjoner</i>		
VRd	Bortezomib + lenalidomid + deksametason	
VCd	Bortezomib + cyclofosfamid + deksametason	
DVd	Daratumumab + bortezomib + deksametason	
Legemiddelkombinasjoner angis ved 1-2 bokstav(er) for hvert legemiddel som inngår i kombinasjonen. Rekkefølgen har ingenting å si, men ender oftest med kortikosteroid (liten bokstav).		

Vedlegg 2

Legemiddelregimer anbefalt i norske retningslinjer

Legemiddelkombinasjon (3)	Forkortelser
NDMM ASCT	
<i>Konsolidering</i>	
Bortezomib/lenalidomid/deksametason	VRd
Bortezomib/thalidomid/ deksametason	VTd
Bortezomib/cyklofosamid/deksametason	VCd
<i>Vedlikehold etter ASCT</i>	
Lenalidomid	R
NTE NDMM	
Bortezomib/melfalan/prednison	VMp
Bortezomib/lenalidomid/deksametason	VRd
Daratumumab/lenalidomid/melfalan/prednison	DRMp
Lenalidomid/deksametason	Rd
RRMM	
<i>Fra 1.relaps</i>	
Carfilzomib/lenalidomid/deksametason	KRd
Elotuzumab/lenalidomid/deksametason	ERd
Carfilzomib/deksametason	Kd
Ixazomib/lenalidomid/deksametason	IRd
Daratumumab/lenalidomid/deksametason	DRd
Daratumumab/bortezomib/deksametason	DVd
Daratumumab/carfilzomib/deksametason	DKd
<i>Fra 2.relaps</i>	
Daratumumab	D
Pomalidomid/deksametason	Pd
Panobinostat/bortezomib/deksametason (etter R)	FVd
Ixazomib/lenalidomid/deksametason	IRd
Isatuximab/pomalidomide/deksametason	IsPd

Vedlegg 3

NDMM ASCT – systematiske oversikter

Al-Ani et al (5)	Post-transplant consolidation plus lenalidomide maintenance vs lenalidomide maintenance alone in multiple myeloma: A systematic review	
Forfattere	Fatimah Al-Ani, Martha Louzada	
År	2017	
Tidsskrift	European Journal of Haematology	
Publikasjoner: 14 stk	Fulltekst artikler – RCT Attal <i>et al</i> , 2012 McCarthy <i>et al</i> , 2012 Gay <i>et al</i> , 2015 Schechter <i>et al</i> , 2013 Palumbo <i>et al</i> , 2014 Fulltekst artikler – kohortestudier Roussel <i>et al</i> , 2014 Palumbo <i>et al</i> , 2010	Konferanseabstract – RCT Clave <i>et al</i> , 2012 Attal <i>et al</i> , 2017 Stadtmauer <i>et al</i> , 2016 Weltz <i>et al</i> , 2014 Jackson <i>et al</i> , 2016 Konferanseabstract – kohortestudier Poussel <i>et al</i> , 2016 Silvennoinen <i>et al</i> , 2016
Follow-up	3-4 år	
Populasjon	Voksne pasienter med NDMM behandlet med ASCT	
Intervensjon	ASCT- konsolideringsterapi + vedlikeholdsbehandling med lenalidomid	
Komparator	Vedlikeholdsbehandling med lenalidomid	
Utfallsmål i studien	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	
Resultater	Konsolidering + lenalidomid	Lenalidomid
Progresjonsfri overlevelse rate (PFS) % fixed effects model (95% CI)	54% (51.34, 57.35)	54% (51.22, 57.09)
Total overlevelse (OS) % fixed effects model (95% CI)	81% (78.34, 83.09)	83.5% (80.52, 86.21)
Konklusjon	<p>“We acknowledge that the data we are presenting in this systematic review are still immature, as the included studies report on 3 to 4 years of follow-up only. It is still too soon for anyone to draw any firm conclusion about the usefulness of consolidation therapy post-transplant. Overall, our analysis demonstrated deepening of the responses with consolidation, but this did not translate into improved PFS and OS; however, the benefit of depth of response was not confirmed by MRD negativity due insufficient data. The risk of toxicities associated with additional consolidation therapy should also be considered. Future studies on post-transplant consolidation should highlight the MRD and survival endpoints, as well as the risk stratification for potential individualised decisions on consolidation treatment.”</p>	

McCarthy et al (6)	Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis
Forfattere	Philip L. McCarthy, Sarah A. Holstein, Maria Teresa Petrucci, Paul G. Richardson, Cyrille Hulin, Patrizia Tosi, Sara Bringhen, Pellegrino Musto, Kenneth C. Anderson, Denis Caillot, Francesca Gay, Philippe Moreau, Gerald Marit, Sin-Ho Jung, Zhinuan Yu, Benjamin Winograd, Robert D. Knight, Antonio Palumbo, Michel Attal
År	2017
Tidsskrift	Journal of Clinical Oncology
Publikasjoner: 3 stk	RCT McCarthy <i>et al</i> ; 2012 (CALGB) Attal <i>et al</i> ; 2012 (IFM) Palumbo <i>et al</i> ; 2014 (GIMEMA)
Follow-up	
Populasjon	Voksne pasienter med NDMM behandlet med ASCT
Intervensjon	Vedlikeholdsbehandling med lenalidomid , n=605
Komparator	Placebo eller observasjon, n=603
Utfallsmål i studien	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse
Resultater	Intervensjon vs komparator
Progresjonsfri overlevelse rate (PFS) hazard ratio (95% CI)	0.48 (0.41, 0.55)
Total overlevelse (OS) hazard ratio (95% CI)	0.75 (0.63, 0.90)
Konklusjon	<p>“This study demonstrates a statistically significant and clinically meaningful improvement in OS with lenalidomide maintenance. With new, highly active, triplet induction regimens enhancing depth and duration of response as well as ongoing studies evaluating the optimal timing of ASCT the use of lenalidomide maintenance for transplantation-eligible patients can be considered a standard of care. The costs of maintenance therapy should be weighed against the costs of shorter survival, earlier progression, and earlier use of subsequent lines of therapies for patients without maintenance. Understanding the role of minimal residual disease detection and immune reconstitution after ASCT, as well as developing early end points as surrogates for long-term outcomes, should allow us to develop clinical strategies to further improve OS.”</p>

Sekine et al (7)		Frontline treatment for transplant-eligible multiple myeloma: A 6474 patients network meta-analysis			
Forfattere	Leo Sekine, Patricia Klarmann Ziegelmann, Denise Manica, Carolina da Fonte Pithan, Monalisa Sosnoski, Vinicius Daudt Morais, Frederico Soares Falcetta, Mariana Rangel Ribeiro, Ana Paula Salazar, Rodrigo Antonini Ribeiro				
År	2018				
Tidsskrift	Hematological Oncology				
Studier: 10 stk (11 behandlingsgrupper)	Forfatter/ Studie ID	Oppfølging	n	Arm 1	Arm 2
	Barlogie/ TT2	72 mnd	668	TT2+T	VAD-basert regime
	Cavo/ GIMEMA-MMY-3006	59 mnd	474	VTd	Td-basert regime
	Cook/ WOS MM1	19 mnd	106	Zd	VAD-basert regime
	Lokhorst/ HOVON-50/GMMG-HD3	52 mnd	536	DoxTd	VAD-basert regime
	Ludwig/	64.8 mnd	98	CVTd	VTd
	Morgan/ MRC Myeloma IX Trial	47 mnd	1111	Td-basert regime	VAD-basert regime
	Pawlyn/ Myeloma IX Trial	36.3 mnd	2042	CRd	Td-basert regime
	Porter/	21 mnd	192	DoxVin-d	VAD-basert regime
	Sonneveld/ HOVON-65/GMMG-HD4	91.4 mnd	827	DoxVd	VAD-basert regime
Straka/ DSMM	62.4 mnd	420	VAD-basert regime	d	
C: cyclofosfamid, d: deksametason, Dox: doksorubicin, R: lenalidomid (Revlimid), T: thalidomid, V: bortezomib (Velcade), Vin: vinkristin, Z: idarubicin (Zadevos), TT2: doksorubicin, etoposide, cisplatin, cyclofosfamid, deksametason, vinkristin, og thalidomid, VAD-Based Regime: hovedsakelig doksorubicin, deksametason, vinkristine, og varianter inkludert cyclofosfamid og/eller etoposide, Td-based regime: Td med eller uten cyclofosfamid,					
Populasjon	NDMM pasienter som kan transplanteres (ASCT)				
Intervensjon	Førstelinje-induksjonsbehandling for ASCT-eligible NDMM pasienter				
Komparator	Samme som over				
Utfallsmål i studien	Progresjonsfri overlevelse (PFS), total overlevelse (OS), Event-fri overlevelse (EFS: event-free survival), total responsrate (ORR: overall response rate), uønskede hendelser				
Resultater; utdrag fra tekst om overlevelsesdata. Ikke mulig å hente ut dataene (NMR)					
	«Survival outcomes (PFS and OS) HR with 95% CrI of all treatment pairs evaluated through the network simultaneous comparisons are shown in Figure 3. Overall, therapeutic protocols including thalidomide (Thal), lenalidomide (Len), and/or bortezomib (Bor) performed better than those relying on antracyclic backbones. PFS results significantly favored VTd, DoxVd, DoxTd, CRd, and TT2-T over regimens not containing Thal, Len, and/or Bor. Also, VTd, DoxTd (TAD), CRd and TT2-T resulted in significantly longer PFS than Td-based regimens. OS analysis resulted in few significant differences among treatment alternatives CRd showed superior OS than Td-based, VAD-based, and Zd regimens.»				
Konklusjon	“The unique mechanism of action of daratumumab and the minimal toxicity of this agent suggest that it may be the most effective of these agents for RRMM treatment. The treatment against MM is continuously evolving due to the development of new mAbs, especially CD38 and PD1 (Table 6). Future clinical studies of these new agents will reveal which combinations are the most effective for maintenance therapy, newly diagnosed multiple myeloma, and RRMM.”				

Dhakal et al (8) Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agent Induction: A Systematic Review and Meta-analysis						
Forfattere	Binod Dhakal, Aniko Szabo, Saurabh Chhabra, Mehdi Hamadani, Anita D'Souza, Saad Z. Usmani, Rita Sieracki, Bishal Gyawali, Jeffrey L. Jackson, Fotis Asimakopoulos, Parameswaran N. Hari					
År	2018					
Tidsskrift	JAMA Oncology					
Publikasjoner: 4	Forfatter, år	n	Induksjon	Kondisjonering	SDT regime	Vedlikehold (HDT + SDT)
	Palumbo et al, 2014	273	Rd	M200x2	MRp	R til progresjon
	Gay et al, 2015	256	Rd	M200x2	CRd	Rp til progresjon vs R til progresjon
	Attal et al, 2015	700	RVd	M200	RVd 8 cyc	R 1 år
	Cavo et al, 2016	1192	CVd	M200x1 eller 2	VMp 4 cyc	R til progresjon
C: cyclofosfamid, cyc: sykkluser, d: deksametason, HTD: høydose terapi, M: melfalan, M200: M 200 mg/m ² , p: prednison, R: lenalidomid (Revlimid), SDT: standard dose terapi, V: bortezomib (Velcade),						
Populasjon	Pasienter med NDMM som gjennomgår ASCT					
Intervensjon	Høydose terapi ved ASCT					
Komparator	Standard dose terapi ved ASCT					
Utfallsmål i studien	Total overlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS)					
Resultater («up-front HDT and ASCT in MM»)						
Progresjonsfri overlevelse (PFS) hazard ratio (95% CI)	Univariate summary: 0.56 (0.43, 0.74) Multivariate summary: 0.55 (0.41, 0.74)					
Total overlevelse (OS) hazard ratio (95% CI)	Univariate summary: 0.67 (0.36, 1.24) Multivariate summary: 0.76 (0.42, 1.37)					
Konklusjon	<p>“The results of the conventional meta-analysis and network meta-analysis of all the phase 3 RCTs showed that HDT/ASCT was associated with superior PFS with minimal toxic effects compared with SDT. Both tandem HDT/ASCT and single HDT/ASCT with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone were superior to single HDT/ASCT alone and SDT for PFS, but OS was similar across the 4 approaches. Longer follow-up may better delineate any OS benefit; however, is likely to be affected by effective post-relapse therapy.”</p> <p>“Up-front HDT/ASCT remains an effective treatment strategy for patients with newly diagnosed MM and has an acceptable profile of toxic effects and costs.”</p>					

Su et al (9)		A meta-analysis of autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agents		
Forfattere	Baohua Su, Xu Zhu, Yina Jiang, Lida Wang, Ningning Zhao, Xuehong Ran, Xiaobin Zheng, Hui Guo			
År	2019			
Tidsskrift	Leukemia & Lymphoma			
Publikasjoner: 4	Forfatter, år	n	Behandling	
	Palumbo et al, 2014	273	Intervensjon	4 syklus Rd; 2 syklus M200 + ASCT; R
			Komparator	4 syklus Rd; 6 syklus MRp; R
	Gay et al, 2015	256	Intervensjon	4 syklus Rd; 2 syklus M200 + ASCT; Rp eller R
			Komparator	4 syklus Rd; 6 syklus CRd; Rp eller R
	Attal et al, 2015	700	Intervensjon	3 syklus RVd; 1 syklus M200 + ASCT + 2 sykler RVd; R
			Komparator	3 syklus RVd; 5 sykler RVd; R
	Cavo et al, 2016	1192	Intervensjon	VCd induksjon; ½ syklus M200 + ASCT; R
Komparator			VCd induksjon; 4 syklus VMp; R	
ASCT: autolog stamcelletransplantasjon, C: cyclofosfamid, d: deksametason, M: melfalan, M200: M 200 mg/m ² , p: prednison, R: lenalidomid (Revlimid), V: bortezomib (Velacde),				
Populasjon	Pasienter med NDMM som gjennomgår ASCT			
Intervensjon	Høydose terapi ved ASCT			
Komparator	Standard dose terapi ved ASCT			
Utfallsmål i studien	Total overlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS)			
Resultater («up-front HDT and ASCT in MM»)				
Progresjonsfri overlevelse (PFS) hazard ratio (95% CI)	0.56 (0.44, 0.73)			
Total overlevelse (OS) hazard ratio (95% CI)	0.66 (0.35, 1.27)			
Konklusjon	"In conclusion, response quality and PFS improved further over ASCT in the era of novel agents. The benefits with high-dose chemotherapy plus ASCT seemed to be more prominent when in comparison with alkylating agent-based regimens plus lenalidomide than bortezomib-based triplet regimens. "			

Zhang et al (10)		Bortezomib-based consolidation or maintenance therapy for multiple myeloma: a meta-analysis				
Forfattere	Shijia Zhang, Amit A. Kulkarni, Beibei Xu, Haitao Chu, Taxiarchis Kourelis, Ronald S. Go, Michael L. Wang, Veronika Bachanova, Yucai Wang					
År	2020					
Tidsskrift	Blood Cancer Journal					
Artikler: 10 stk	Forfatter	n	Behandling	Arm 1	Arm 2	Arm 3
	Stadtmauer et al	254 + 257	Konsolidering	VRd	Ingen konsolidering	
	Horvath et al	103 + 100	Konsolidering	Vp	Tp	
	Einsele et al	177 + 180	Konsolidering	V	Observasjon	
	Sezer et al	51 + 53	Konsolidering	V	Observasjon	
	Mellqvist et al	187 + 183	Konsolidering	V	Observasjon	
	Cavo et al	160 + 161	Konsolidering	VTd	Td	
	Rosinol et al	91 + 88 + 92	Vedlikehold	VT	T	IFN-2α
	Palumbo et al	245 + 257	Vedlikehold – ingen ASCT	VT	Observasjon	
	Sonneveld et al	229 + 270	Vedlikehold	V	T	
ASCT: autolog stamcelletransplantasjon, d: deksametason, IFN-2α: interferon-2α, p: prednison, R: lenalidomid (Revlimid), T: thalidomid, V: bortezomib (Velcade),						
Populasjon	Pasienter med myelomatose					
Intervensjon	Behandling med bortezomib-regimer for konsolidering/vedlikeholdsbehandling					
Komparator	Legemiddelregimer uten bortezomib, eller ingen konsolidering/vedlikeholdsbehandling					
Utfallsmål i studien	Progresjonsfri overlevelse (PFS), total overlevelse (OS), uønskede hendelser					
Resultater						
Konsolidering	Progresjonsfri overlevelse (PFS) hazard ratio (95% CI)			0.77 (0.68, 0.88)		
	Total overlevelse (OS) hazard ratio (95% CI)			0.98 (0.78, 1.24)		
Vedlikehold	Progresjonsfri overlevelse (PFS) hazard ratio (95% CI)			0.72 (0.55, 0.95)		
	Total overlevelse (OS) hazard ratio (95% CI)			0.71 (0.58, 0.87)		
Konklusjon	<p>“This meta-analysis showed that consolidation therapy with bortezomib-containing regimens only improved PFS but not OS in patients with MM. Despite the limitations of this analysis, we have some suggestion of the benefit of bortezomib-based maintenance therapy, particularly in high-risk patients. Further research is warranted to assess the role of bortezomib in maintenance therapy for MM. Given that different patient groups may respond differently to a specific regimen, we believe a risk-adapted approach should be used in future studies to tailor consolidation and maintenance therapy based on disease risks, regimens used in induction therapy, and minimal residual disease status.”</p>					

NDMM ASCT – kliniske studier

Identifiserte publikasjoner 2017-2020				
CASSIOPEIA study				
Studienummer	NCT02541383		Type studie	RCT fase 3
Populasjon	NDMM egnet for ASCT, n=1085		Intervensjon	DVTd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse		Komparator	VTd
Forfatter/år	Tittel		Hensikt	N
Moreau /2019 (11)	Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study		Evaluerer DVTd før og etter ASC	1085
GMMG-MM5 study				
Studienummer	EudraCT 2010-019173-16		Type studie	RCT fase 3
Populasjon	NDMM egnet for ASCT, n=504	Intervensjon /komparator	Induksjon: PAd, Melfalan + ASCT, Konsolidering: R Vedlikehold: R 2 år	
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse		Induksjon: PAd, Melfalan + ASCT, Konsolidering: R Vedlikehold: R til CR	
Forfatter/år	Tittel		Induksjon: VCD, Melfalan + ASCT, Konsolidering: R Vedlikehold: R 2 år	
Goldschmidt /2019 (12)	Response-adapted lenalidomide maintenance in newly diagnosed myeloma: results from the phase III GMMG-MM5 trial		Induksjon: VCD, Melfalan + ASCT, Konsolidering: R Vedlikehold: R til CR	
Forfatter/år	Tittel		Hensikt	N
Goldschmidt /2019 (12)	Response-adapted lenalidomide maintenance in newly diagnosed myeloma: results from the phase III GMMG-MM5 trial		Sammenlikne behandlinger	504
VCAT study				
Studienummer	NCT01539083		Type studie	RCT fase 3
Populasjon	NDMM egnet for ASCT, n=203		Intervensjon	Induksjon: VCd, HDT + ASCT, Konsolidering: s.c. VTP
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse		Komparator	Induksjon: VCd, HDT + ASCT, Konsolidering: Tp
Forfatter/år	Tittel		Hensikt	N
Horvath /2019 (13)	Phase 3 study of subcutaneous bortezomib, thalidomide, and prednisolone consolidation after subcutaneous bortezomib-based induction and autologous stem cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: the VCAT study		Vurdere tillegg av bortezomib i post-ASCT konsolidering	203

Identifiserte publikasjoner 2017-2020				
BMT CTN 0702 study				
Studienummer	NCT01109004		Type studie	RCT fase 3
Populasjon	NDMM etter ASCT, n=758		Intervensjon /komparator	ASCT + RVd + vedlikehold
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse			ASCT + ASCT + vedlikehold
Forfatter/år	Tittel	Hensikt		N
Stadtmauer /2019 (14)	Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial	Teste tilleggsintervensjoner for å forbedre PFS		758
CALGB 100104 study				
Studienummer	NCT00114101		Type studie	RCT fase 3
Populasjon	NDMM etter ASCT, n=460		Intervensjon	Lenalidomid
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse		Komparator	Placebo
Forfatter/år	Tittel	Hensikt		N
Holstein /2017 (15)	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	Oppdatert ITT analyse ved 91 mnedr median oppfølging		460
PETHEMA/GEM2012 study				
Studienummer	EUDRA2005-001110-41		Type studie	RCT fase 3
Populasjon	NDMM ASCT, n=390		Intervensjon /komparator	Etter ASCT: VT
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse			Etter ASCT: T
Forfatter/år	Tittel	Hensikt		N
Rosiñol /2019 (16)	Bortezomib and thalidomide maintenance after stem cell transplantation for multiple myeloma: a PETHEMA/GEM trial	Sammenlikne behandlinger		390
TOURMALINE-MM3 study				
Studienummer	NCT02181413		Type studie	RCT fase 3
Populasjon	NDMM etter ASCT, n=656		Intervensjon	Ixazomib
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse		Komparator	Placebo
Forfatter/år	Tittel	Hensikt		N
Dimopoulos /2019 (17)	Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial	Undersøke effekt og sikkerhet av vedlikeholdsbehandling		656

Vedlegg 4

NTE NDMM – systematiske oversikter

Blommestein et al (20)		Efficacy of first-line treatments for multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation: a network meta-analysis			
Forfattere	Hedwig M. Blommestein, Chrissy H.Y. van Beurden-Tan, Margreet G. Franken, Carin A. Uyl-de Groot, Pieter Sonneveld, Sonja Zweegman				
År	2018				
Tidsskrift	Haematologica				
Publikasjoner: 24 (med 21 ulike behandlingstilbud)	<p>Facon <i>et al</i>; 2006 (d + Mp + Md + Id, n=500) San Miguel <i>et al</i>; 2008 (VMp + Mp, n=682)</p> <p>Facon <i>et al</i>; 2007 (MTp + Mp + M100, n=447) Mateos <i>et al</i>; 2014 (VTp + VMp, n=260)</p> <p>Morgan <i>et al</i>; 2013 (Mp + CTd(a), n=856) Niesvizky <i>et al</i>; 2015 (Vd + VTd + VMp, n=502)</p> <p>Rajkumar <i>et al</i>; 2008 (Td + d, n=470) Palumbo <i>et al</i>; 2014 (VMTp-VT + VMp, n=511)</p> <p>Ludwig <i>et al</i>; 2009 (Td + Mp, n=289) Zonder <i>et al</i>; 2011 (Rd + d, n=198)</p> <p>Palumbo <i>et al</i>; 2008 (MTp-T, n=331) Benboubkher <i>et al</i>; 2014 (Rd + Rd18 + MTp, n=1623)</p> <p>Hulin <i>et al</i>; 2009 (MTp + Mp, n=232) Zweegman <i>et al</i>; 2016 (MTp-T + MRp-R, n=568)</p> <p>Waage <i>et al</i>; 2010 (MTp-T + Mp, n=363) Stewart <i>et al</i>; 2015 (MTp-T + MRp-R, n=306)</p> <p>Beksac <i>et al</i>; 2010 (MTp + Mp, n=122) Magarotto <i>et al</i>; 2016 (MRp-R + CRp + Rd, n=654)</p> <p>Wijermans <i>et al</i>; 2010 (MTP-T + Mp, n=344) Palumbo <i>et al</i>; 2012 (MRp-R + Mp + MRp, n=459)</p> <p>Sacchi <i>et al</i>; 2011 (MTp + Mp, n=135) Durie <i>et al</i>; 2017 (VRd + Rd, n=525)</p> <p>Hungria <i>et al</i>; 2016 (CTd + Td + MTp, n=82) Mateos <i>et al</i>; 2018 (DaraVMp + VMp, n=706)</p> <p>(a): avsluttet, C: cyclofosamid, Dara: daratumumab, d: deksametason, I: interferon-α, M: melfalan, M100: melfalan 100, p: prednison, R: lenalidomid (Revlimid), Rd18: 18 sykluser med Rd, T: thalidomid, V: bortezomib (Velcade),</p>				
Populasjon	Voksne pasienter med NDMM som er uaktuelle for ASCT				
Intervensjon	Alle behandlingstilbud (legemidler) (identifisert 21 stk) for NTE NDMM pasienter				
Komparator	I metaanalysen er deksametason brukt som komparator				
Utfallsmål i studien	Progresjonsfri overlevelse (PFS)				
Resultater: lavest til høyest hazard ratio (under 1 favoriserer behandling, over 1 favoriserer kontroll)					
Behandling	Progresjonsfri overlevelse (PFS) hazard ratio (95% CI)	Behandling	Progresjonsfri overlevelse (PFS) hazard ratio (95% CI)	Behandling	Progresjonsfri overlevelse (PFS) hazard ratio (95% CI)
DaraVMp	0.19 (0.08, 0.45)	Vd	0.42 (0.18, 0.65)	Md	0.63 (0.40, 1.00)
VMTp-VT	0.22 (0.10, 0.51)	CRp	0.46 (0.26, 0.79)	Td	0.65 (0.44, 0.96)
VRd	0.31 (0.16, 0.59)	MTp/MTp-T	0.47 (0.32, 0.67)	MRp	0.66 (0.37, 1.17)
MRp-R	0.39 (0.26, 0.59)	VTp	0.49 (0.21, 0.79)	M100	0.68 (0.39, 1.20)
VTd	0.36 (0.15, 0.85)	CTd	0.55 (0.26, 1.16)	Mp	0.70 (0.49, 0.99)
VMp	0.39 (0.20, 0.75)	Rd18	0.55 (0.32, 0.93)	DI	0.9 (0.58, 1.42)
Rd	0.44 (0.29, 0.98)	CTd(a)	0.56 (0.31, 1.01)	D	1.00 (brukt som komparator)
Konklusjon	"The treatment armamentarium is rapidly increasing and evolving for NTE NDMM patients, and NMAs will, therefore, become increasingly important. We illustrate the additional value and evidence that can be provided. NMAs support evidence-based decision making and may help optimize treatment and outcomes of NTE NDMM patients in clinical practice."				

Cao et al (21)		Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Ineligible for Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Network Meta-analysis			
Forfattere	Yaohua Cao, Ning Wan, Zhuoru Liang, Jingmei Xie, Sen Wang, Tengfei Lin, Tiantian Zhang, Jie Jiang				
År	2019				
Tidsskrift	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia				
Publikasjoner: 29 stk (23 studier)	Magarotto <i>et al</i> ; 2016 (MRp + CRp + Rd , n=662) Sacchi <i>et al</i> ; 2011 (MTp + Mp , n=118) Mateos <i>et al</i> ; 2017 (DVMp + VMp , n=350) Fayers <i>et al</i> ; 2011 (MTp-T + Mp , n=115) Hulin <i>et al</i> ; 2016 (Rd + MTp + Rd18 , n=1623) Beksac <i>et al</i> ; 2011 (MTp-T + Mp , n=115) Zweegman <i>et al</i> ; 2016 (MTp-T + MRp-R , n=637) Fayers <i>et al</i> ; 2011 (MTp-T + Mp , n=115) Stewart <i>et al</i> ; 2015 (MTp-T + MRp-R , n=306) Palumbo <i>et al</i> ; 2008 (MTp-T , n=331) Hungria <i>et al</i> ; 2016 (CTd + MTp , n=64) Palumbo <i>et al</i> ; 2012 (MRp-R + Mp + MRp , n=459) Durie <i>et al</i> ; 2017 (VRd + Rd , n=471) Fayers <i>et al</i> ; 2011 (MTp-T + Mp , n=357) Mateos <i>et al</i> ; 2014 (VTp + VMp , n=260) Waage <i>et al</i> ; 2010 (MTp-T + Mp , n=357) Ludwig <i>et al</i> ; 2009 (Td + Mp , n=288) Fayers <i>et al</i> ; 2011 (MTp-T + Mp , n=333) Palumbo <i>et al</i> ; 2014 (VMTp-VT + VMp , n=511) Wijermans <i>et al</i> ; 2010 (MTp-T + Mp , n=333) Facon <i>et al</i> ; 2007 (MTp + Mp , n=321) Morgan <i>et al</i> ; 2010 (Mp + CTd , n=849) Hulin <i>et al</i> ; 2009 (MTp + Mp , n=229) San Miguel <i>et al</i> ; 2014 (SVMp + VMp , n=106) Fayers <i>et al</i> ; 2011 (MTp + Mp , n=229) Larocca <i>et al</i> ; 2018 (Rd-R + Rd , n=199) San Miguel <i>et al</i> ; 2008 (VMp + Mp , n=682) Facon <i>et al</i> ; 2018 (DRd + Rd , n=737) San Miguel <i>et al</i> ; 2013 (VMp + Mp , n=682)				
Populasjon	Voksne pasienter med NDMM som er uaktuelle for ASCT				
Intervensjon	Alle behandlingstilbud (legemidler) for NTE NDMM pasienter				
Komparator	Rd				
Utfallsmål i studien	Progresjonsfri overlevelse (PFS), total overlevelse (OS)				
Resultater (hazard ratio<1 favoriserer behandling, HR>1 favoriserer kontroll)					
Behandling	Progresjonsfri overlevelse (PFS) hazard ratio (95% CI)	Total overlevelse (OS) hazard ratio (95% CI)	Behandling	Progresjonsfri overlevelse (PFS) hazard ratio (95% CI)	Total overlevelse (OS) hazard ratio (95% CI)
Td	2.77 (1.80, 4.09)	2.68 (1.65, 4.11)	CRp	1.02 (0.93, 1.12)	0.97 (0.81, 1.15)
CTd	2.49 (1.82, 3.32)	1.84 (1.34, 2.46)	Rd	1	1
Mp	2.10 (1.60, 2.72)	1.69 (1.31, 2.15)	VTp	0.97 (0.58, 1.53)	1.80 (1.12, 2.74)
MRp-R	1.55 (1.11, 2.12)	1.66 (1.22, 2.20)	Rd-R	0.94 (0.64, 1.34)	0.76 (0.40, 1.33)
MTp-T	1.40 (1.03, 1.87)	1.57 (1.17, 2.05)	MRp	0.91 (0.72, 1.15)	1.39 (1.03, 1.84)
MTp	1.33 (1.06, 1.64)	1.19 (0.85, 1.61)*	RVd	0.72 (0.56, 0.90)	0.72 (0.53, 0.96)
Rd18	1.31 (1.05, 1.61)	1.06 (0.88, 1.27)	VMTp-VT	0.69 (0.44, 1.03)	0.83 (0.53, 1.25)
SVMp	1.24 (0.60, 2.29)	1.23 (1.02, 1.46)*	DVMp	0.59 (0.36, 0.91)	-
VMp	1.18 (0.80, 1.69)	1.19 (0.85, 1.61)	DRd	0.57 (0.43, 0.73)	-
Konklusjon	"Our study results suggest that DRd, D-VMP, and RVd were more efficacious than Rd for in PFS. RVd showed better efficacy than Rd in OS in patients with newly diagnosed transplantation-ineligible MM. By including more complete evidence, this NMA provides clinical experts with a valuable reference."				

Piechotta et al (22)		Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis (Review)			
Forfattere	Piechotta V, Jakob T, Langer P, Monsef I, Scheid C, Estcourt LJ, Ocheni S, Theurich S, Kuhr K, Scheckel B, Adams A, Skoetz N				
År	2019				
Tidsskrift	Cochrane Database of Systematic Reviews				
Publikasjoner: 25 stk (21 ulike behandlingsregimer)	Bahlis <i>et al</i> ; 2017 (Rd(c) + Rd + Tmp , n=1623) Morgan <i>et al</i> ; 2011 (CTd + Mp , n=837) Beksac <i>et al</i> ; 2011 (Tmp + Mp , n=122) Niesvizky <i>et al</i> ; 2015 (Vd + VTd + VMp , n=502) Durie <i>et al</i> ; 2017 (VRd + Rd , n=525) Palumbo <i>et al</i> ; 2006 (Tmp + Mp , n=255) Facon <i>et al</i> ; 2007 (Tmp + Mp , n=447) Palumbo <i>et al</i> ; 2012 (RMp(c) + Rmp + Mp , n=459) Hulin <i>et al</i> ; 2009 (Tmp + Mp , n=232) Palumbo <i>et al</i> ; 2014 (VTmp-VT + VMp , n=511) Hungria <i>et al</i> ; 2016 (CTd + Tmp + Td , n=82) Pawlyn <i>et al</i> ; 2017 (TCd + RCd , n=1852) Jacobus <i>et al</i> ; 2016 (VRd + Vd , n=48) Sacchi <i>et al</i> ; 2011 (Tmp + Mp , n=135) Katsouka <i>et al</i> ; 2013 (Vd + VMp , n=18) San Miguel <i>et al</i> ; 2008 (VMp + Mp , n=682) Kim <i>et al</i> ; 2007 (TCd + Td , n=66) Stewart <i>et al</i> ; 2015 (Tmp + Rmp , n=306) Ludwig <i>et al</i> ; 2009 (Td + Mp , n=289) Waage <i>et al</i> ; 2010 (Tmp + Mp , n=363) Magarotto <i>et al</i> ; 2016 (Rmp + RCp + Rd , n=654) Wijermans <i>et al</i> ; 2010 (Tmp + Mp , n=333) Mateos <i>et al</i> ; 2014 (VTp + VMp , n=260) Zweegman <i>et al</i> ; 2016 (Tmp + Rmp , n=637) Mookerjee <i>et al</i> ; 2017 (VRd + Rd , n=144) (c): kontinuerlig, C: cyclofosamid, d: deksametason, M: melfalan, p: prednison, R: lenalidomid (Revlimid), T: thalidomid, V: bortezomib (Velcade),				
Populasjon	Voksne pasienter med NDMM som er uaktuelle for ASCT				
Intervensjon	NTE NDMM pasienter som får kombinasjonsterapi av utvalgte immunmodifiserende legemidler og/eller proteasomhemmere (bortezomib, lenalidomid, thalidomid) i kombinasjon med et glukokortikoid (deksametason, prednison), eller et glukokortikoid og et alkylende middel (cyklofosamid, melfalan) i førstelinjebehandling				
Komparator					
Utfallsmål i studien	Progresjonsfri overlevelse (PFS), total overlevelse (OS), uønskede hendelser				
Resultater (hazard ratio<1 favoriserer behandling, HR>1 favoriserer kontroll)					
Første nettverk					
Behandling	Total overlevelse (OS) hazard ratio (95% CI)	PFS hazard ratio (95% CI)	Behandling	Total overlevelse (OS) hazard ratio (95% CI)	PFS hazard ratio (95% CI)
VRd(c)	0.49 (0.26, 0.92)	0.34 (0.20, 0.58)	Tmp(c)	0.93 (0.64, 1.35)	0.49 (0.36, 0.67)
VTMp(c)	0.49 (0.26, 0.93)	0.32 (0.18, 0.59)	Mp(c)	1.01 (0.61, 1.67)	0.59 (0.39, 0.89)
Rd	0.63 (0.40, 0.99)	0.65 (0.44, 0.96)	TCd	1.01 (0.69, 1.48)	1.09 (0.79, 1.50)
Rd(c)	0.69 (0.47, 1.03)	0.48 (0.35, 0.67)	Mp (komparator)	1	1
VMp	0.70 (0.45, 1.07)	0.56 (0.35, 0.90)	RCd	1.10 (0.63, 1.92)	1.13 (0.71, 1.81)
RCp(c)	0.74 (0.44, 1.23)	0.51 (0.34, 0.77)	RMp	1.13 (0.67, 1.89)	0.84 (0.56, 1.26)
Tmp	0.75 (0.58, 0.97)	0.63 (0.50, 0.78)	Td(c)	1.57 (0.75, 3.27)	0.76 (0.41, 1.41)
RMp(c)	0.83 (0.58, 1.19)	0.44 (0.33, 0.60)			
Andre nettverk					
Behandling	Total overlevelse (OS) hazard ratio (95% CI)	PFS hazard ratio (95% CI)	Behandling	Total overlevelse (OS) hazard ratio (95% CI)	
VMp(c) (komparator)	1	1	Vd(c)	1.12 (0.80, 1.57)	1.07 (0.81, 1.41)
VTd(c)	1.09 (0.78, 1.54)	0.96 (0.72, 1.28)	VTp(c)	1.49 (1.10, 2.03)	0.83 (0.61, 1.15)
Konklusjon	<p>“Considering all 21 comparisons in this network meta-analysis, continuous treatment with VRD (bortezomib plus lenalidomide plus dexamethasone) or VTMP (bortezomib plus thalidomide melphalan and prednisone) showed the highest survival benefits, compared to MP (melphalan and prednisone). RD (lenalidomide and dexamethasone) and TMP (thalidomide melphalan and prednisone) also considerably improved overall survival (OS), respectively compared to MP. However, treatment combination of bortezomib, lenalidomide and thalidomide also substantially increase incidence of adverse events (AEs), and lead to a higher risk of treatment discontinuation. We included the outcome “withdrawals due to adverse events” so that clinicians in the field can be informed by data on expected AEs and consequential treatment discontinuations for their choice of therapy. Clinicians in the field should individually evaluate, with their patients, whether the increase in OS achieved with the novel drug combinations is outweighed by the increase in harms including the increase in risk of polyneuropathies.”</p>				

Ramasamy et al (23)	Relative efficacy of treatment options in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: results from a systematic literature review and network meta-analysis
----------------------------	--

Forfattere	Karthik Ramasamy, Sujith Dhanasiri, Howard Thom, Vanessa Buchanan, Suzanne Robinson, Vijay K. D'Souza, Katja Weisel	
År	2019	
Tidsskrift	Leukemia & Lymphoma	
Publikasjoner: 8 stk (i primær kvantitativ syntese) (I fullstendig kvalitativ syntese: 44 publikasjoner; 26 studier inkludert)	San Miguel <i>et al</i> ; 2017 (VMp + Mp , n=682) Hulin <i>et al</i> ; 2009 (TMp + Mp , n=229) Facon <i>et al</i> ; 2007 (TMp + Mp , n=321) Sacchi <i>et al</i> ; 2011 (TMp + Mp , n=118)	Facon <i>et al</i> ; 2016 (TMp + Rd , n=900) Durie <i>et al</i> ; 2017 (VRd + Rd , n=525) Mateos <i>et al</i> ; 2018 (VMp + DVMP , n=706) Facon <i>et al</i> ; 2019 (DRd + Rd , n=737)
	D: datatumumab, d: deksametason, M: melfalan, p: prednison, R: lenalidomid (Revlimid), T: thalidomid, V: bortezomib (Velcade),	
Populasjon	Voksne pasienter med NDMM eller ubehandlet MM som er uaktuelle for ASCT	
Intervensjon	Lenalidomide, thalidomide , eller bortezomib (som monoterapi eller som del av kombinasjonsbehandling), eldre melfalan/prednison-baserte kombinasjoner , og nyere regimer , inkludert daratumumab + lenalidomid + deksametason, lenalidomid + bortezomib + deksametason, bortezomib + melfalan + prednison + daratumumab, og carfilzomib i kombinasjon med melfalan og prednison	
Komparator	Placebo, alle de nevnte intervensjonene i annen dose eller behandlingsvarighet, eller andre aktive antimyeloma legemidler som monoterapi eller som del av kombinasjonsbehandling.	
Utfallsmål i studien	Progresjonsfri overlevelse (PFS), total overlevelse (OS), uønskede hendelser, responstrate	
Resultater (hazard ratio<1 favoriserer behandling, HR>1 favoriserer kontroll = Rd)		
Behandling	Total overlevelse (OS) hazard ratio (95% CI) vs Rd	Progresjonsfri overlevelse hazard ratio (95% CI) vs Rd
RVd	0.72 (0.52, 0.96)	0.72 (0.56, 0.91)
VMp	1.50 (1.06, 2.06)	1.45 (1.01, 2.01)
TMp	1.29 (1.10, 1.51)	1.45 (1.25, 1.67)
Mp	2.13 (1.63, 2.76)	2.57 (2.02, 3.22)
DVMP		0.73 (0.46, 1.11)
DRd		0.57 (0.43, 0.73)
Konklusjon	"This analysis supports the findings of the primary studies identified in the SLR, indicating that first-line treatment with Rd provides OS and PFS benefits over the currently approved regimens available to NTE patients with NDMM . Moreover, it establishes RVd as a promising emerging therapeutic option that extends OS and PFS compared with Rd for TNE patients with NDMM; the recent positive opinion from European Medicines Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use on RVd supports our findings. Evidence also suggests a role for both D+Rd and VMP+D in the management of NTE NDMM , although additional data are required to establish whether these regimens extend OS as well as PFS versus current SoC. As data from additional phase-3 studies of Rd and Vd combinations become available, such as ixazomib plus Rd, further updates to this NMA may help define the role of new regimens in the treatment armamentarium for MM. Finally, as patients aged >75 years constitute up to 40% of the NDMM population and can be both challenging to treat and under-represented in clinical trials, studies focusing on this subgroup would help define the optimal treatment regimens for these patients. ."	

Sekine et al (24)	Upfront treatment for newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients: A systematic review and network meta-analysis of 14,533 patients over 29 randomized clinical trials	
Forfattere	Leo Sekinea, Patrícia Klarmann Ziegelmann, Denise Manicab, Carolina da Fonte Pithanc, Monalisa Sosnoskib, Vinicius Daudt Moraisb, Frederico Soares Falcettab, Mariana Rangel Ribeirob, Ana Paula Salazard, Rodrigo Antonini Ribeiroa	
År	2019	
Tidsskrift	Critical Reviews in Oncology / Hematology	
Publikasjoner: 29 stk (25 behandlingsregimer)	<p>Durie <i>et al</i>; 2016 (VRd + Rd(c), n=471) FIRST 2013-2016 (Rd(c) + Rd + TMp, n=1623) – 13 stk Facon <i>et al</i>; 2006 (Mp + d, n=488) Magarotto <i>et al</i>; 2016 (MRp + CRp + Rd, n=654) – 3 stk Facon <i>et al</i>; 2007 (TMp + Mp + VAd, n=447) Mateos <i>et al</i>; 2014 (VTp + VMp, n=260) – 2 stk Hjort <i>et al</i>; 1990 (Mp + VinMCp, n=162) Mateos <i>et al</i>; ? (VMp + Mp, n=682) – 6 stk Hulin <i>et al</i>; 2009 (TMp + Mp, n=229) Niesvizky <i>et al</i>; 2015 (Vd + VTd + VMp, n=502) – 2 stk Hungria <i>et al</i>; 2016 (CTd + MTp, n=82) Palumbo <i>et al</i>; 2008 (MTp + Mp, n=331) – 2 stk Ludwig <i>et al</i>; 2005 (VinMCp(c) + VMp, n=292) Palumbo <i>et al</i>; 2014 (VMTp-VT + VMp, n=511) – 3 stk Ludwig <i>et al</i>; 2009 (Td + Mp, n=289) Palumbo <i>et al</i>; 2012 (MRp-R + Mp + MRp, n=459) – 2 stk Mateos <i>et al</i>; 2017 (DVMp + VMp, n=350) Pawlyn <i>et al</i>; 2017 (TCd + RCd, n=1852) – 2 stk Morgan <i>et al</i>; 2011 (Mp + CTd, n=849) Stewart <i>et al</i>; 2015 (TMp-T + RMP-R, n=306) – 2 stk Oken <i>et al</i>; 1997 (Mp + NU, n=465) Zweegman <i>et al</i>; 2016 (TMp-T + RMP-R, n=637) – 2 stk Palumbo <i>et al</i>; 2004 (VinAd + Mp, n=194) Sacchi <i>et al</i>; 2011 (TMp + Mp, n=118) Rajkumar <i>et al</i>; 2008 (Td + d, n=470) Shustik <i>et al</i>; 2007 (Md + Mp, n=466) Rajkumar <i>et al</i>; 2010 (Rd(c) + Rd, n=445) Takenaka <i>et al</i>; 2004 (NU + VinMCp, n=210)</p> <p>C: cyclofosamid, (c): kontinuerlig, D: daratumumab, d: deksametason, M: melfalan, NU: nitroosurea baserte regimer (karmustin/ranimustin), p: prednison, R: lenalidomid (Revlimid), T: thalidomid, V: bortezomib (Velcade), Vin: vinkristin, A: doksorubicin (Adriamycin)</p>	
Populasjon	Voksne pasienter med NDMM som er uaktuelle for ASCT	
Intervensjon	Kombinasjonsbehandlinger med legemidler til behandling av NTE NDMM	
Komparator		
Utfallsmål i studien	Progresjonsfri overlevelse (PFS), total overlevelse (OS), fullstendig respons (complete response: CR), total responsrate (overall response rate: ORR), toksisitet	
Resultater; utdrag fra tekst om overlevelsesdata. Ikke mulig å forstå/hente ut dataene (NMR)		
Resultater	<p>“Comparison among treatment options concerning OS and PFS, with HR and 95% credible interval (CrI), are shown in Fig. 3. Overall, concerning OS, lenalidomide (R) containing regimens fared better than other combinations, except for Rd and CRd. Among bortezomib (V) and thalidomide (T) containing regimens, the combination of the two drugs (VMTp-VT) resulted in superior results than both agents separately, although VTp and VTd combinations did not perform similarly. Regimens lacking the incorporation of novel agents (R, T or V) definitely performed worse among all. Noticeably, Rd and Td, high dose dexamethasone containing regimens, showed poorer results in OS, corroborating current knowledge upon high dose dexamethasone toxicity over this subgroup of patients. While considering PFS, Dex (monoterapi deksametason: d) resulted in the worst profile, being significantly inferior to all other treatments compared. Mp also demonstrated poor results in face of novel agents. Regimens comprising maintenance phases, whether R or T (VRd, MRp-R, VMTp-VT and MTp-T) fared better than treatments with limited treatment period. R containing combinations showed consistently better results, along with daratumumab combined with bortezomib. This last regimen proved itself superior even when compared to R containing regimens, being statistically superior to protocols considered highly effective in MM such as MRp, Rd(c), Rd, VMp and VTd. There were three pairwise comparisons with more than one study for survival outcomes (MTp/Mp, VAd/Mp and MRp-R/MTp-T). Moderate to high heterogeneity was found when evaluating I²-statistic for some comparisons regarding OS (MTp/Mp 61.9%, VAd/Mp 84.7% and MRp-R/MTp-T 59.7%) and PFS (VAd/Mp 88.5% and MRp-R/MTp-T 74.7%). No significant inconsistency was found between direct and indirect evidence for these outcomes.”</p>	
Konklusjon	<p>“The present systematic review, as far as we are concerned, have compiled the greatest number of studies in a network meta-analysis yet. It was our objective to include older regimens together with novel agents to definitely establish their obsolescence in face of newer protocols. Novel agents, such as Daratumumab, R and V should be essential part of MM current treatment, assembled in triplets or quadruplets and possibly incorporating R in maintenance phase until progression or toxicity. The role of second generation proteasome inhibitors and immunomodulatory drugs within this framework should settled on further prospective studies in newly diagnosed MM patients.”</p>	

Weisel et al (25)		A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation	
Forfattere	Katja Weisel, Chantal Doyen, Meletios Dimopoulos, Adrian Yee, Juan José Lahuerta, Amber Martin, Karin Travers, Eric Druyts, Kabirraaj Toor, Niels Abildgaard, Jin Lu, Jan Van Droogenbroeck, Catarina Geraldes, Mario Petrini, Laurent Voillat, Eric Voog, Thierry Facon		
År	2016		
Tidsskrift	Leukemia & Lymphoma		
Publikasjoner: 20 stk (17 studier)	<p>Primary analysis network Benboubker <i>et al</i>; 2014 (Rd + MTp, n=1082) Facon <i>et al</i>; 2015 (Rd + MTp, n=1082) Facon <i>et al</i>; 2007 (TMp + Mp, n=321) Hulin <i>et al</i>; 2009 (TMp + Mp, n=229)</p> <p>Fayers <i>et al</i>; 2011 (TMp + Mp, n=229) San Miguel <i>et al</i>; 2013 (VMp + Mp, n=682) Sacchi <i>et al</i>; 2011 (TMp + Mp, n=118)</p> <p>Tilleggsstudier i sensitivetsanalyse Beksac <i>et al</i>; 2011 (TMp-T + Mp, n=115) Palumbo <i>et al</i>; 2008 (MTp-T + Mp, n=331) Palumbo <i>et al</i>; 2012 (MRp-R + Mp + MRp, n=459) Stewart <i>et al</i>; ? (MTp-T + MRp-R, n=306) Waage <i>et al</i>; 2010 (TMp + Mp, n=357) Wijermans <i>et al</i>; 2010 (MTp-T + Mp, n=333) <i>et al</i>; 2010 (VMp-S + VMp, n=106)</p> <p>Facon <i>et al</i>; 2006 (Md + Mp + d + IFN-d, n=488) Mateos <i>et al</i>; 2010 (VMp + VTp, n=260) Morgan <i>et al</i>; 2011 (Mp + CTd, n=849) Palumbo <i>et al</i>; 2010 (VMTp-VT + VMp, n=511) Magarotto <i>et al</i>; 2016 (MRp + CRp + Rd, n=641) San Miguel</p> <p>C: cyclofosamid, d: deksametason, IFN: interferon, M: melfalan, p: prednison, R: lenalidomid (Revlimid), T: thalidomid, S: siltuximab, V: bortezomib (Velcade)</p>		
Populasjon	Ubehandlede, voksne pasienter med NDMM som er uaktuelle for ASCT		
Intervensjon	Lenalidomide, thalidomide, bortezomib, bendamustine, eller interferon (som monoterapi eller som del av kombinasjonsbehandling), eller melfalan + prednison kombinasjonsbehandling.		
Komparator	Placebo, alle de nevnte intervensjonene i annen dose eller behandlingsvarighet, eller andre aktive legemidler som gis som monoterapi eller som del av kombinasjonsbehandling.		
Utfallsmål i studien	Progresjonsfri overlevelse (PFS), total overlevelse (OS), uønskede hendelser		
Resultater (primary analysis network)			
Behandling	Total overlevelse (OS) hazard ratio (95% CI) vs Rd		Progresjonsfri overlevelse hazard ratio (95% CI) vs Rd
Mp	0.46 (0.34, 0.60)		0.39 (0.31, 0.50)
TMp	0.75 (0.62, 0.90)		0.69 (0.59, 0.80)
VMp	0.66 (0.46, 0.93)		0.70 (0.49, 0.99)
Konklusjon	<p>"In the current analyses, Rd treatment until progression was associated with a significant advantage in OS and PFS compared with the first-line treatments VMp, TMp and Mp. The sensitivity analysis also showed a significantly lower risk of death and progression with Rd compared with all investigated interventions, including MRp, MRp-R, and MTp-T. The results suggest that Rd treatment until progression is likely the best treatment option for untreated patients with NDMM ineligible for stem cell transplantation and/or over 65 years of age. The analysis did not allow for examination of patient subgroups, such as ISS stage, age, renal impairment or cytogenetically high-risk patients. We expect treatment decisions continue to be made on an individual basis, taking disease features and co-morbidities into consideration; certain patient subgroups may better benefit from one regimen over another. However, these data are clinically important in a setting in which alkylating agents have long been considered treatment standards. Of note, in addition to favorable efficacy and safety parameters, the Rd regimen has shown significant improvements in clinically relevant quality of life measurements, which is of considerable value in the context of elderly patients with an incurable disease such as MM."</p>		

Xu et al (26)		Daratumumab added to standard of care in patients with newly diagnosed multiple myeloma: A network meta-analysis	
Forfattere	Wenjun Xu, DianFang Li, Yanhua Sun, Xuehong Ran, Baohong Wang, Wei Wu, Zhixin Sheng, Liping Liu		
År	2019		
Tidsskrift	European Journal of Haematology		
Publikasjoner: 6	Kumar <i>et al</i> ; 2018 (DIRd , n=38) Facon <i>et al</i>; 2019 (Rd + DaraRd, n=737) Jakubiwiak <i>et al</i> ; 2017 (DKRd , n=22) Mateos <i>et al</i>; 2018 (Vmp + DVMp, n=706) Yimer <i>et al</i> ; 2019 (DVCd , n=86) Moreau <i>et al</i>; 2019 (VTd + DVTd, n=1085)		
	C: cyclofosfamid, d: deksametason, D: daratumumab, I: ixazomib, K: carfilzomib (Kyprolis), M: melfalan, p: prednison, R: lenalidomid (Revlimid), T: thalidomid, V: bortezomib (Velcade)		
Populasjon	Ubehandlede NTE NDMM pasienter		
Intervensjon	Daratumumab i standardbehandling av NTE NDMM		
Komparator	Daratumumab i standardbehandling og standardbehandling alene		
Utfallsmål i studien	Fullstendig responsrate (≥CR: complete response), Veldig god delvis respons (≥VGPR: very good partial response), total responsrate (ORR: overall response rate), progresjonsfri overlevelse (PFS) total overlevelse (OS)		
Resultater (resultatene er hentet fra forest-plot som viser subgruppe etter «overall cycles of daratumumab vs komparator». Mye mer resultater)			
Overall response rate (ORR) rate of response (95% CI)	0.92 (0.88, 0.96)		
Very good partial response (≥VGPR) rate of response (95% CI)	0.67 (0.59, 0.76)		
Complete response (≥CR) rate of response (95% CI)	0.24 (0.15, 0.40)		
Konklusjon	"In conclusion, daratumumab added to standard of care could produce clinical benefits in newly diagnosed patients with multiple myeloma . DRd and DVMP could be good combination options for those myeloma patients ineligible for ASCT."		

NTE NDMM – kliniske studier

Identifiserte publikasjoner 2017-2020			
ALCYONE study			
Studienummer	NCT02195479	Type studie	RCT fase 3
Populasjon	NTE NDMM, n=706	Intervensjon	DVMd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	Komparator	VMd
Forfatter/år	Tittel	Hensikt	N
Fujisaki /2019 (28)	Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone in East Asian patients with non-transplant multiple myeloma: subanalysis of the randomized phase 3 ALCYONE trial	Subanalyse av øst-asiatiske pasienter	91
Mateos /2020 (29)	Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial	Prespesifisert, foreløpig analyse >36 måneder oppfølging	706
Mateos /2018 (27)	Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma	Prespesifisert, foreløpig analyse	706
CLARION study			
Studienummer	NCT01818752	Type studie	RCT fase 3
Populasjon	NTE NDMM, n=955	Intervensjon	KMd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	Komparator	VMd
Forfatter/år	Tittel	Hensikt	N
Facon /2019 (30)	Carfilzomib or bortezomib with melphalan-prednisone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma	Sammenlikne behandlinger	955
EMN01 study			
Studienummer	NCT01093196	Type studie	RCT fase 3
Populasjon	NTE NDMM, n=660	Intervensjon	RMd RCd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	Komparator	Rd
Forfatter/år	Tittel	Hensikt	N
Bringhen /2019 (31)	Lenalidomide-based induction and maintenance in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: updated results of the EMN01 randomized trial	Analyse fokusert på vedlikeholdsbehandling og på subgruppeanalyse	654
FIRST (MM-020) study			
Studienummer	NCT00689936	Type studie	RCT fase 3
Populasjon	NTE NDMM, n=1623	Intervensjon	Rd kontinuerlig
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	Komparator	Rd 18 sykluser
Forfatter/år	Tittel	Hensikt	N
Bahlis /2017 (32)	Benefit of continuous treatment for responders with newly diagnosed multiple myeloma in the randomized FIRST trial	Retrospektiv post hoc analyse av pasientsubgrupper	1623
Facon /2018 (33)	Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma	Sluttanalyse	1623
Lu /2017 (34)	Continuous treatment with lenalidomide and low-dose dexamethasone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma in Asia: subanalysis of the FIRST trial	Subanalyse av asiatiske pasienter	114

Identifiserte publikasjoner 2017-2020			
GERMAIN study			
Studienummer	NCT02145598	Type studie	RCT fase 2/3
Populasjon	NTE NDMM, n=85	Intervensjon	VMp + R
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	Komparator	VMp + Pbo
Forfatter/år	Tittel	Hensikt	N
Brioli /2019 (35)	Frailty impairs the feasibility of induction therapy but not of maintenance therapy in elderly myeloma patients: final results of the German Maintenance Study (GERMAIN)	Undersøke rolle av vedlikehold med etter induksjonsterapi	40
HOVON-126/NMSG21.13 study			
Studienummer		Type studie	RCT fase 3
Populasjon	NTE NDMM, n=143	Intervensjon	ITd + I
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	Komparator	ITd + Pbo
Forfatter/år	Tittel	Hensikt	N
Zweegman /2020 (36)	Ixazomib-Thalidomide-low dose dexamethasone induction followed by maintenance therapy with ixazomib or placebo in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplantation; results from the randomized phase II HOVON-126/NMSG 21.13 trial	Undersøke vedlikeholdsbehandling med ixazomib	143
MAIA study			
Studienummer		Type studie	RCT fase 3
Populasjon	NTE NDMM, n=737	Intervensjon	DRd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	Komparator	Rd
Forfatter/år	Tittel	Hensikt	N
Facon /2019 (37)	Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma	Prespesifisert foreløpig analyse	737
NCT02272803			
Type studie	RCT type 2		
Populasjon	NTE NDMM, n=90	Intervensjon	ERd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	Komparator	Rd
Forfatter/år	Tittel	Hensikt	N
Kubo /2020 (38)	Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone for newly diagnosed multiple myeloma: a randomized, open-label, phase 2 study in Japan	Evaluerer ERd vs Rd i japanske pasienter	82
JapicCTI-152795			
Type studie	RCT type 1/2		
Populasjon	NTE NDMM, n=103	Intervensjon	TMp
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	Komparator	Mp
Forfatter/år	Tittel	Hensikt	N
Suzuki /2019 (39)	Report of phase I and II trials of melphalan, prednisolone, and thalidomide triplet combination therapy versus melphalan and prednisolone doublet combination therapy in Japanese patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for autologous stem cell transplantation	Bestemme anbefalt dose thalidomid kombinert med Mp	103

Vedlegg 5

RRMM – systematiske oversikter

Chen et al (42)		Effect of pomalidomide on relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis	
Forfattere	Runzhe Chen, Yujie Wang, Chengxin Luan, Chong Gao, Xiaoping Zhang, Baoan Chen		
År	2017		
Tidsskrift	Journal of Cancer		
Publikasjoner: 8 stk	RCT Leleu <i>et al</i> ; 2013 (Frankrike, n=84, San <i>et al</i> ; 2013 (Australia, Europa, N. Amerika, Russland, n=302) Richardson <i>et al</i> ; 2014 (N. Amerika, n=221) Baz <i>et al</i> ; 2016 (USA, n=70)	Ikke-RCT Lacy <i>et al</i> ; 2009 (USA, n=60) Lacy <i>et al</i> ; 2010 (USA, n=34) Lacy <i>et al</i> ; 2011 (USA, n=70) Leleu <i>et al</i> ; 2015 (Frankrike, n=50)	
Follow-up			
Populasjon	Voksne pasienter med RRMM		
Intervensjon	Pomalidomid , n=891		
Komparator			
Utfallsmål i studien	Total responsrate (overall response rate; ORR), fullstendig respons (complete response; CR), uønskede hendelser		
Resultater			
Samlet total respons (OR) effektstørrelse (95% CI)	0.35 (0.27, 0.43)		
Samlet fullstendig respons (CR) effektstørrelse (95% CI)	0.02 (0.01, 0.03)		
Konklusjon	<p>“Further studies would be required to address the more concrete mechanisms of pomalidomide for MM. Though the pooled ORR and CR in our analysis demonstrated some advantages of pomalidomide for those patients even refractory to bortezomib and lenalidomide, the sample size is small, so the conduction of more prospective RCTs with larger samples to assess the proper place of pomalidomide for single agent or combined with other agents in RRMM is necessary, and toxicities of pomalidomide should also be carefully monitored. What’s more, whether pomalidomide can be extended to newly diagnosed or more advanced MM or other hematological malignancies require further studying.”</p>		

Gao et al (43)		Efficacy and toxicity of histone deacetylase inhibitors in relapsed/refractory multiple myeloma: Systematic review and meta-analysis of clinical trials	
Forfattere	Xiao Gao, Linjing Shen, Xiang Li, Jiaying Liu		
År	2019		
Tidsskrift	Experimental and therapeutic medicine		
Publikasjoner: 19 stk, hvorav 11 stk omhandler panobinostat	<p>Panobinostat Isoda <i>et al</i>; 2018 (Japan, fase 1, FVd, n=10) Richardson <i>et al</i>; 2013 (USA, fase 1-2, FVd, n=55) Popat <i>et al</i>; 2016 (UK, fase 1-2, FVTd, n=46) Wolf <i>et al</i>; 2012 (USA, fase 2, F, n=38) San-Miguel <i>et al</i>; 2013 (USA, fase 1b, FV, n=62) Baertsch <i>et al</i>; 2018 (Tyskland, FVd, n=24) Offidani <i>et al</i>; 2012 (Italia, fase 2, FMTd, n=12+19) San-Miguel <i>et al</i>; 2014 (USA, fase 3, FVd + PboVd, n=387+381) Berdeja <i>et al</i>; 2015 (USA, fase 1-2, FK, n=44) Chari <i>et al</i>; 2017 (USA, fase 2, FRd, n=27) Berenson <i>et al</i>; 2014 (USA, fase 1-2, FM, n=40)</p> <p>Vorinostat Sanchez <i>et al</i>; 2016 (USA, fase 2b, VorRd, n=25) Dimopoulos <i>et al</i>; 2013 (USA, fase 3, VorV + PboV, n=317 + 320) Vesole <i>et al</i>; 2015 (USA, fase 1, VorKRd, n=17) Badros <i>et al</i>; 2009 (USA, fase 1, VorV, n=23) Voorhees <i>et al</i>; 2017 (USA, fase 1, VorVPLD, n=32) Weber <i>et al</i>; 2012 (USA, fase 1, VorV, n=34)</p> <p>Ricolinostat Vogl <i>et al</i>; 2017 (USA, fase 1-2, Rico + RicoVd, n=15 + 57 + 20 + 24) Yee <i>et al</i>; 2016 (USA, fase 1b, RicoRd, n=38)</p> <p>F: panobinostat (Farydak), V: bortezomib (Velcade), d: deksametason, T: thalidomid, R: lenalidomid (Revlimid), M: melfalan, K: carfilzomib (Kyprolis), Pbo: placebo, Vor: vorinostat, PLD: pegylert liposomalt doxorubicin, Rico: ricolinostat</p>		
Follow-up			
Populasjon	Voksne pasienter med RRMM		
Intervensjon	Behandling med histondeacetylasehemmere, som f.eks. vorinostat, panobinostat (n=891), og/eller ricolinostat,		
Komparator			
Utfallsmål i studien	Total responsrate (overall response rate; ORR), uønskede hendelser		
Resultater	Panobinostat	Vorinostat	Ricolinostat
Samlet total responsrate (ORR) effektstørrelse (95% CI)	0.64 (0.61, 0.68)	0.51 (0.46, 0.55)	0.38 (0.29, 0.48)
Konklusjon	"In conclusion, panobinostat-containing regimens were effective in treating patients with RRMM , but ricolinostat and vorinostat-containing regimens did not yield satisfactory results for patients with RRMM. Additionally, lenalidomide-refractory patients may benefit from HDACi treatment more than patients with bortezomib-refractory. However, a longer follow-up period is required to investigate crucial study endpoints of PFS and OS. "		

Shah et al (44)		Efficacy and safety of carfilzomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of 14 trials	
Forfattere	Chintan Shah, Rohit Bishnoi, Yu Wang, Fei Zou, Harini Bejjanki, Samip Master, Jan S. Moreb		
År	2018		
Tidsskrift	Oncotarget		
Publikasjoner: 14	<p>Fase 3 studier (RCT) Dimopoulos <i>et al</i>; 2016 (ENDEAVOUR, Kd + Vd, n=464 + 465) Hajek <i>et al</i>; 2017 (FOCUS, K + p/d, n=157 + 158) Stewart <i>et al</i>; 2015 (ASPIRE, KRd + Rd, n=396 + 396)</p> <p>Fase 2 studier Lendvai <i>et al</i>; 2014 (K, n=42) Wang <i>et al</i>; 2013 (KRd, n=84) Siegel <i>et al</i>; 2012 (K, n=257) Vij <i>et al</i>; 2012 (K, n=35) Jagannath <i>et al</i>; 2012 (K, n=46) Vij <i>et al</i>; 2012 (K, n=126) Badros <i>et al</i>; 2013 (Kd, n=47)</p> <p>Fase 1-2 studier Watanabe <i>et al</i>; 2016 (Kd, n=50) Berdeja <i>et al</i>; 2015 (FK, n=42) Berenson <i>et al</i>; 2016 (Kd, n=104) Berenson <i>et al</i>; 2014 (K*, n=37)</p> <p>K: carfilzomib (Kyprolis), d: deksametason, V: bortezomib (Velcade), p: prednison, R: lenalidomid (Revlimid), F: panobinostat (Farydak), K*: carfilzomib i ulike kombinasjoner med diverse legemidler (thalidomid, lenalidomid, pegylert liposomalt doxorubicin, glukokortikoider, cyclofosfamid, metylprednison, bendamustin)</p>		
Follow-up			
Populasjon	Voksne pasienter med RRMM (som har relapsert etter minst 1 behandlingslinje), n=2906		
Intervensjon	Behandling med carfilzomib , enten alene eller i kombinasjon med andre legemidler		
Komparator			
Utfallsmål i studien	Total responsrate (overall response rate; ORR), klinisk nytterate (clinical benefit rate), uønskede hendelser		
Resultater 1	Fase 3 studier	Fase 1-2 og fase 2 studier	
Samlet total responsrate (ORR) proporsjon (95% CI)	0.6220 (0.2696, 0.9134)	0.4101 (0.2744, 0.5529)	
Clinical benefit rate proporsjon (95% CI)	0.7051 (0.3893, 0.9389)	0.5219 (0.3871, 0.6552)	
Resultater 2	Monoterapi (alle studier)	Kombinasjonsterapi (alle studier)	
Samlet total responsrate (ORR) % (95% CI)	24.10 (16.24, 32.91)	69.66 (59.67, 78.80)	
Clinical benefit rate % (95% CI)	35.16 (25.53, 45.41)	77.92 (69.85, 85.07)	
Konklusjon	<p>"In conclusion, our analysis shows treatment with Carf based regimens offers significantly better response rates and survival rates with an acceptable safety profile in patients with RRMM. Combination regimens compared to single-agent Carf and high versus standard dose seem to offer better response rates with an acceptable toxicity profile. Moreover, Carf seems to be efficacious irrespective of the cytogenetics and ISS stage. The cumulative incidences of cardiotoxicity and HTN are higher in patients treated with Carf and the odds of developing HTN increases with the use of higher Carf dose. Finally, the incidence of peripheral neuropathy, unlike with Bort, does not seem to be an issue with Carf."</p>		

Zou et al (45)		Carfilzomib/pomalidomide single-agent or in combination with other agents for the management of relapsed/refractory multiple myeloma: a meta-analysis of 37 trials			
Forfattere	Yandun Zou, Xiaoyan Ma, Haiying Yu, Chunling Hu, Limei Fan, Xuehong Ran				
År	2017				
Tidsskrift	Oncotarget				
Publikasjoner: 37 (inndelt etter legemiddel; noen er listet flere ganger)	<p>Pomalidomid (ulike doser: 2 mg og 4 mg og sykluser: 21/28 og 28/28)</p> <p>Richardson <i>et al</i>; 2014 (P, n=108) Baz <i>et al</i>; 2016 (PCd, n=34) Richardson <i>et al</i>; 2013 (P, n=38) Shah <i>et al</i>; 2015 (OPd, n=?) Miguel <i>et al</i>; 2013 (Pd(lav), n=302) Shah <i>et al</i>; 2015 (OPd, n=?) Lacy <i>et al</i>; 2011 (Pd(lav), n=25+35) Mark <i>et al</i>; 2012 (ClaPd, n=46) Lacy <i>et al</i>; 2010 (Pd(lav), n=34) Mark <i>et al</i>; 2013 (ClaPd, n=?) Richardson <i>et al</i>; 2014 (Pd(lav), n=113) Shah <i>et al</i>; 2012/2015 (KPd, n=32) Leleu <i>et al</i>; 2013 (Pd(lav), n=?) Shah <i>et al</i>; 2013 (KPd, n=72) Lacy <i>et al</i>; 2009 (Pd(lav), n=60) Larocca <i>et al</i>; 2013 (PCp, n=55) Leleu <i>et al</i>; 2015 (Pd(lav), n=50) Lacy <i>et al</i>; 2014 (PVd, n=47) Matsue <i>et al</i>; 2015 (Pd(lav), n=12) Mikhael <i>et al</i>; 2013 (PVd, n=16) Baz <i>et al</i>; 2016 (Pd(lav), n=36) Richardson <i>et al</i>; 2013 (PVd, n=?) Baz <i>et al</i>; 2016 (PCd, n=10)</p> <p>Carfilzomib</p> <p>Vij <i>et al</i>; 2012 (K, n=35) Berdeja <i>et al</i>; 2015 (KF, n=44) Vij <i>et al</i>; 2012 (K, n=129) Papadopoulos <i>et al</i>; 2015 (Kd, n=22) Siegel <i>et al</i>; 2012 (K, n=266) Berenson <i>et al</i>; 2014 (Kd, n=?) Jagannath <i>et al</i>; 2012 (K, n=46) Dimopoulos <i>et al</i>; 2015 (Kd, n=?) Jakubowiak <i>et al</i>; 2013 (K, n=167+62) Niesvizky <i>et al</i>; 2013 (KRd, n=40) Badros <i>et al</i>; 2013 (K, n=50) Stewart <i>et al</i>; 2015 (KRd, n=84) Hajek <i>et al</i>; 2015 (K, n=33) Shan <i>et al</i>; 2012/2015 (KPd, n=32) Papadopoulos <i>et al</i>; 2015 (K, n=157) Vesole <i>et al</i>; 2014 (KVorRd, n=17) Lendvai <i>et al</i>; 2014 (K, n=44) Berenson <i>et al</i>; 2014 (? , n=38) Kaufman <i>et al</i>; 2014 (KF, n=46)</p> <p>P: pomalidomid, d: deksametason, d(lav): lavdose deksametason, C: cyclofosfamid, F: panobinostat (Farydak), O: oprozomib, Cla: klaritromycin, K: carfilzomib (Kyprolis), p: prednison, V: bortezomib (Velcade), R: lenalidomid (Revlimid), Vor: vorinostat,</p>				
Follow-up					
Populasjon	Voksne pasienter med RRMM som tidligere har blitt behandlet med bortezomib og/eller lenalidomid				
Intervensjon	Behandling med carfilzomib eller pomalidomid , enten alene eller i kombinasjon med andre legemidler				
Komparator					
Utfallsmål i studien	Total responsrate (overall response rate; ORR)				
Resultater	Carfilzomib alene	Carfilzomib kombinasjon	Pomalidomid alene	Pomalidomid kombinasjon	
Samlet total responsrate (ORR) rate ratio (95% CI)	0.28 (0.22, 0.36)	0.61 (0.55, 0.69)	0.19 (0.17, 0.22)	0.45 (0.37, 0.54)	
Konklusjon	<p>"Pomalidomide/Carfilzomib plus dexamethasone seemed to attain a superior response rate compared with pomalidomide/carfilzomib single-agent. Furthermore, the combination of pomalidomide, bortezomib and dexamethasone resulted in a much higher response rate compared with pomalidomide plus dexamethasone regimen. These results required validation in future."</p>				

Botta et al (46)		Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients			
Forfattere	Cirino Botta, Domenico Ciliberto, Marco Rossi, Nicoletta Staropoli, Maria Cucè, Teresa Galeano, Pierosandro Tagliaferri, Pierfrancesco Tassone				
År	2017				
Tidsskrift	Blood Advances				
Studier: 19 stk	Studie ID	År	n	Behandling arm 1	Behandling arm 2
	VANTAGE 088	2013	637	VorV	V
	DOXIL-MMY-3001	2007	646	PLD-V	V
	NTC00401843	2015	281	SV	V
	MMY 3021	2011	222	Vsc	V
	AMBER	2012	102	VBev	V
	ENDEAVOR	2015	929	Kd	Vd
	PANORAMA 1	2014	768	FVd	Vd
	CASTOR	2016	498	DVd	Vd
	NTC01478048	2016	152	EVd	Vd
	NTC00602511	2012	131	Td	Vd
	MM-010	2007	351	Rd	d
	MM-009	2007	353	Rd	d
	APEX	2009	669	V	d
	OPTIMUM	2012	499	T	d
	ASPIRE	2014	792	KRd	Rd
	ELOQUENT-2	2015	646	ERd	Rd
	TOURMALINE-MM1	2015	772	IRd	Rd
	POLLUX	2016	569	DRd	Rd
	MMVAR/IFM 2005-04	2012	269	VTd	Td
	Bev: bevacizumab, d: deksametason, D: datatumumab, E: elotuzumab, F: panobinostat (Farydak), I: ixazomib, K: carfilzomib (Kyprolis), PLD: pegylert liposomalt doksorubicin, R: lenalidomid (Revlimid), S: siltuximab, T: thalidomid, V: bortezomib (Velcade), Vsc: subkutant administrert V, Vor: vorinostat				
Populasjon	Pasienter med RRMM				
Intervensjon	Nye terapier for RRMM				
Komparator	Bortezomib og immunmodulerende imid-legemidler (thalidomid/lenalidomid), med/uten deksametason				
Utfallsmål i studien	Progresjonsfri overlevelse (PFS), total overlevelse (OS), total responsrate (ORR: overall response rate), veldig god delvis respons (\geq VGPR: very good partial response), fullstendig responsrate (\geq CR: complete response), sikkerhet (toksisitet)				
Resultater (random effects model) Resultater hentet fra forest-plot. NMA: mye mer data					
Vs standard behandling = bortezomib (V) m/u deksametason (d)			Vs standard behandling = IMiD		
Behandling	PFS hazard ratio (95% CrI)	OS hazard ratio (95% CrI)	Behandling	PFS hazard ratio (95% CrI)	OS hazard ratio (95% CrI)
V + HDACis	0.70 (0.57, 0.85)	0.87 (0.72, 1.05)	V	1.03 (0.70, 1.53)	1.43 (0.97, 2.12)
V + mABs	0.54 (0.29, 0.98)	0.71 (0.48, 1.04)	IMiDs + mABs	0.52 (0.28, 0.96)	0.74 (0.60, 0.92)
V + andre	0.73 (0.60, 0.90)	1.04 (0.76, 1.43)	PIs + IMiDs	0.69 (0.60, 0.78)	0.76 (0.62, 0.93)
K	0.53 (0.44, 0.64)	0.79 (0.58, 1.08)			
IMiDs	0.97 (0.65, 1.44)	0.85 (0.53, 1.37)			
mABs: bevacizumab, daratumumab, elotuzumab, siltuximab; HDACis: panobinostat, vorinostat; IMiDs: lenalidomid, thalidomid; PIs: bortezomib, carfilzomib, ixazomib;					
Konklusjon	"To the best of our knowledge, this is the first NMA on RRMM that includes all regimens currently evaluated in randomized trials in MM. Our findings suggest that a 3-drug regimen containing the lenalidomide-dexamethasone backbone, preferentially combined with anti-MM mAbs daratumumab or elotuzumab, has the highest probability of being ranked as the best treatment in this setting , underlying the role of immunotherapy in MM. Prospective randomized trials are eagerly awaited to clarify the optimal sequencing of treatments for MM."				

Mushtaq et al (47)		Pomalidomide-Based Regimens for Treatment of Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Systematic Review and Meta-analysis of Phase 2 and 3 Clinical Trials	
Forfattere	Adeela Mushtaq, Ahmad Iftikhar, Hamza Hassan, Midhat Lakhani, FNU Sagar, Ahmad Kamal, Umar Zahid, Zeeshan Ali, Faryal Razzaq, Muhammad Abu Zar, Syeda Fatima Hassan, Ahmad Safdar, Sreejata Raychaudhuri, Faiz Anwer		
År	2019		
Tidsskrift	Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia		
Publikasjoner: 35	<p>Dimopoulos <i>et al</i>; 2018 (Pd(I), n=81)</p> <p>Ailawadhi <i>et al</i>; 2017 (Pd(I), n=345)</p> <p>Siegel <i>et al</i>; 2017 (Pd(I), n=51)</p> <p>Dimopoulos <i>et al</i>; 2016 (Pd(I), n=682)</p> <p>Hagiwara <i>et al</i>; 2016 (Pd(I), n=36)</p> <p>Cavo <i>et al</i>; 2016 (Pd(I), n=219)</p> <p>Dimopoulos <i>et al</i>; 2015 (Pd(I) + d(h), n=455)</p> <p>Palumbo <i>et al</i>; 2015 (Pd(I), n=604)</p> <p>Weisel <i>et al</i>; 2014 (Pd(I), n=456)</p> <p>Richardson <i>et al</i>; 2014 (Pd(I) + P, n=221)</p> <p>Leleu <i>et al</i>; 2014 (Pd(I), n=50)</p> <p>Vij <i>et al</i>; 2013 (Pd(I), n=113)</p> <p>Leleu <i>et al</i>; 2013 (P21/28-d(I) + P28/28-d(I), n=84)</p> <p>Lacy <i>et al</i>; 2011 (P2d(I) + P4d(I), n=70)</p> <p>Lacy <i>et al</i>; 2010 (Pd(I), n=34)</p> <p>Lacy <i>et al</i>; 2009 (Pd(I), n=60)</p> <p>Weisel <i>et al</i>; 2017 (Pd(I) + PCd(I), n=60)</p> <p>Chari <i>et al</i>; 2016 (PCd, n=28)</p> <p>Baz <i>et al</i>; 2016 (Pd + PCd, n=70)</p> <p>Larocca <i>et al</i>; 2013 (PCp, n=69)</p> <p>Mark <i>et al</i>; 2012 (ClaPd(I), n=52)</p> <p>Cohen <i>et al</i>; 2017 (P-PLDd(I), n=68)</p> <p>Berenson <i>et al</i>; 2015 (P-PLDd(I), n=68)</p> <p>Sivaraj <i>et al</i>; 2017 (BenPd(I), n=38)</p> <p>Gasparetto <i>et al</i>; 2015 (BenPd(I), n=25)</p> <p>Paludo <i>et al</i>; 2017 (PVd(I), n=50)</p> <p>Lacy <i>et al</i>; 2014 (PVd(I), n=50)</p> <p>Krishnan <i>et al</i>; 2017 (PId(I), n=25)</p> <p>Jakubowiak <i>et al</i>; 2017 (PKd(I), n=65)</p> <p>Rosenbaum <i>et al</i>; 2016 (PKd, n=55)</p> <p>Shah <i>et al</i>; 2013 (PKd, n=72)</p> <p>Chari <i>et al</i>; 2017 (PDd(I), n=103)</p> <p>Abdallah <i>et al</i>; 2017 (PDd(I), n=20)</p> <p>Badros <i>et al</i>; 2017 (PemPd(I), n=48)</p> <p>Raje <i>et al</i>; 2016 (RicPd, n=96)</p> <p>Ben: bendamustine, C: cyclofosfamid, Cla: klaritromycin, d: deksametason, (I): lavdose, (h): høydose, D: daratumumab, I: ixazomib, K: carfilzomib (Kyprolis), p: prednison, Pem: pembrolizumab, PLD: pegylert liposomalt doksorubicin, P: pomalidomid, P2: 2 mg pomalidomid, P4: 4 mg pomalidomid, Ric: ricolinostat, V: bortezomib (Velacde), 21/28: pomalidomid gitt dag 1-21 i en 28 dagers syklus, 28/28: pomalidomid gitt dag 1-28 i en 28 dagers syklus.</p>		
Populasjon	Pasienter med RRMM		
Intervensjon	Pomalidomid som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler for RRMM		
Komparator	Samme som over		
Utfallsmål i studien	Total responsrate (ORR: overall response rate), total overlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS)		
Resultater			
Behandling	Responsrate (ORR) event rate (upper, lower limit)	OS gjennomsnitt	PFS gjennomsnitt
Legemiddelregime dobbel	0.357 (0.317, 0.400) = 35.7%	14.37 mnd	6.1 mnd
Legemiddelregime trippel	0.619 (0.570, 0.666) = 61.9%		
BenPd	0.742 (0.583, 0.855) = 74.2%	15.4 mnd	7 mnd
PVd	0.835 (0.717, 0.910) = 83.5%	-	15.7 mnd
PKd	0.771 (0.670, 0.848) = 77.1%	12 mnd (1 studie)	15.3 mnd
PCd	0.594 (0.465, 0.711) = 59.4%	16.8 mnd (1 studie)	9.5 mnd
PDad	0.645 (0.493, 0.772) = 64.5%	17.5 mnd	8.8 mnd
P-PLDd	0.329 (0.208, 0.456) = 32.9%	-	4.2 mnd
Samlet trippelregime	0.654 (0.597, 0.706) = 65.4%		
Konklusjon	<p>“Three-drug combinations of Pom yield double the response rates compared to the 2-drug combination of Pom+LoDex. Among 3-drug combinations, bortezomib+Pom+LoDex and CFZ+Pom+LoDex seem to produce better outcomes. Prospective head-to-head trials should be performed to identify the best treatment option among the commonly used drugs for RRMM. Several trials involving various mAbs like nivolumab, daratumumab, elotuzumab, isatuximab, and pembrolizumab in combination with Pom + LoDex are currently ongoing. Pom has an acceptable safety profile. The most common treatment-emergent AEs were myelotoxicity and infections, which may be effectively managed with supportive care and dose modifications.”</p>		

Sun et al (48)		Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials	
Forfattere	Zhiqiang Suna, Fang Zhengb, Suwan Wuc, Yanjuan Liud, Hehe Guod, Yichen Liuda		
År	2017		
Tidsskrift	Critical Reviews in Oncology/Hematology		
Publikasjoner: 5	Moreau <i>et al</i> ; 2016 (IRd + PboRd , n=772) Stewart <i>et al</i> ; 2015 (KRd + Rd , n=792) Lonial <i>et al</i> ; 2015 (ERd + Rd , n=646)	San Miguel <i>et al</i> ; 2014 (FVd + PboVd , n=768) Garderet <i>et al</i> ; 2012 (VTd + Td , n=269)	
	d: deksametason, E: elotuzumab, I: ixazomib, K: carfilzomib (Kyprolis), F: panobinostat (Farydak), Pbo: placebo, V: bortezomib (Velcade),		
Populasjon	Pasienter med RRMM		
Intervensjon	Triple og doble legemiddelregimer til behandling av RRMM i fase 3 studier		
Komparator	Samme som over		
Utfallsmål i studien	Progresjonsfri overlevelse (PFS), total overlevelse (OS), total responsrate (ORR: overall response rate), veldig god delvis respons (\geq VGPR: very good partial response), fullstendig responsrate (\geq CR: complete response), sikkerhet (toksisitet)		
Resultater trippelregime vs dobbelregime			
OBS! HR<1 favoriserer trippelregime, HR>1 favoriserer dobbelregime. RR >1 favoriserer trippelregime, RR <1 favoriserer dobbelregime			
OS hazard ratio (95% CI)	0.81 (0.71, 0.94) (3 studier)		
PFS hazard ratio (95% CI)	0.68 (0.62, 0.74) (5 studier)		
ORR risk ratio (95% CI)	1.19 (1.10, 1.27) (5 studier)		
VGPR risk ratio (95% CI)	1.44 (1.17, 1.77) (5 studier)		
CR risk ratio (95% CI)	1.76 (1.04, 2.97) (5 studier)		
Konklusjon	"In conclusion, our meta-analysis demonstrates that triplet regimens result in improved OS, PFS, ORR, VGPR, and CR compared to doublets , though the risk of grade 3 and 4 adverse events are higher with triplets . The pooled estimates of response and survival strongly favor triplets in the RRMM patients . More high-quality of phase III trials are needed to confirm our findings."		

Weisel et al (49)		A comparison of the efficacy of immunomodulatory-free regimens in relapsed or refractory multiple myeloma: a network meta-analysis		
Forfattere	Katja Weisel, Pieter Sonneveld, Andrew Spencer, Meral Beksac, Maria Rizzo, Yingxin Xu, Kyle Fahrback, Maren Gaudig, Mary Slavcev, Lindsay Dearden, Annette Lam			
År	2018			
Tidsskrift	Leukemia & Lymphoma			
Studier: 7 primær publikasjoner (+ 45 sekundærpublikasjoner)	Studie ID	Behandling arm 2		Behandling arm 2
	CASTOR	Daratumumab + bortezomib + deksametason		Bortezomib + deksametason
	ENDEAVOR	Carfilzomib + deksametason		Bortezomib + deksametason
	PANORAMA 1	Panobinostat + bortezomib + deksametason		Bortezomib + deksametason
	VCD phase III	Cyclofosfamid + bortezomib + deksametason		Bortezomib + deksametason
	CA204-009	Elotuzumab + bortezomib + deksametason		Bortezomib + deksametason
	MMVAR-Velacde	Thalidomid + bortezomib + deksametason		Bortezomib + deksametason
	Nordic Myeloma Study	Thalidomid + deksametason		Bortezomib + deksametason
Populasjon	Pasienter med RRMM			
Intervensjon	IMiD-frie kombinasjonsbehandlinger (uten immunmodulerende imid-legemidler som f.eks. lenalidomid)			
Komparator	Samme som over			
Utfallsmål i studien	Progresjonsfri overlevelse (PFS), total overlevelse (OS), total responsrate (ORR: overall response rate)			
Resultater (random effects model) Resultater hentet fra forest-plot. NMA: mye mer data				
Behandling vs komparator	PFS hazard ratio (95% CrI)		OS hazard ratio (95% CrI)	
DVd vs Vd	0.33 (0.26, 0.42)		0.63 (0.42, 0.95)	
DVd vs CVd	0.46 (0.26, 0.82)		0.54 (0.24, 1.23)	
DVd vs FVd	0.48 (0.35, 0.65)		0.67 (0.43, 1.05)	
Kd vs Vd	0.53 (0.44, 0.65)		0.79 (0.58, 1.08)	
DVd vs Kd	0.62 (0.45, 0.86)		0.80 (0.48, 1.34)	
FVd vs Vd	0.69 (0.58, 0.83)		0.94 (0.78, 1.14)	
CVd vs Vd	0.71 (0.43, 1.18)		1.17 (0.57, 2.41)	
Kd vs CVd	0.75 (0.43, 1.29)		0.67 (0.31, 1.47)	
Kd vs FVd	0.77 (0.59, 1.00)		0.84 (0.58, 1.21)	
FVd vs CVd	0.97 (0.57, 1.67)		0.80 (0.38, 1.69)	
C: cyclofosfamid, d: deksametason, D: daratumumab, E: elotuzumab, F: panobinostat (Farydak), K: carfilzomib (Kyprolis), T: thalidomid, V: bortezomib (Velcade),				
Konklusjon	<p>“These findings provide policy-makers and clinicians with important evidence regarding the comparative effectiveness of different IMiD-free treatment regimens in patients with RRMM who have received at least one prior LOT. This NMA demonstrates the value of daratumumab as a treatment option in combination with Vd, with respect to treatment response and survival advantages over other relevant IMiD-free treatments. Results from the subgroup analyses based on treatment history were largely consistent with the base case, with additional benefits being observed for patients treated with DVd who received one prior LOT. This review includes the most comprehensive evidence base available; therefore, the results can be considered generalizable to the broader RRMM population for whom an IMiD-free regimen is suitable.”</p>			

Zhang et al (50)		Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma		
Forfattere	Tiantian Zhang, Sen Wang ¹ , Tengfei Lin, Jingmei Xie, Lina Zhao, Zhuoru Liang, Yangqiu Li, Jie Jiang			
År	2017			
Tidsskrift	Oncotarget			
Studier: 11 stk (62 publikasjoner)	Studie ID	Fase	Arm 1, n	Arm 2, n
	NCT01478040	2	EVd, n=77	Vd, n=75
	ELOQUENT-2	3	ERd, n=321	Rd, n=325
	1703	2	ERd (10 mg), n=36	ERd (20 mg), n=37
	NCT01632150	2	ETd, n=40	
	NCT00726869	1	EV, n=28	
	NCT00742560	1b	ERd, n=29	
	NCT00425347	1	E, n=35	
	CASTOR	3	DVd, n=240	Vd, n=234
	POLLUX	3	DRd, n=286	Rd, n=283
	GEN501	2	D (8 mg), n=30	D (16 mg), n=42
	GEN501	1	D, N=32	
	SIRIUS	2	D, n=106	
	GEN503	2	DRd (16 mg), n=32	DRd (2-16 mg), n=13
	NCT01998971	1b	DPd, n=77	
d: deksametason, D: daratumumab, E: elotuzumab, R: lenalidomid (Revlimid), T: thalidomid, V: bortezomib (Velcade),				
Populasjon	RRMM pasienter			
Intervensjon	Behandling med elotuzumab eller daratumumab			
Komparator	Samme som over, andre legemiddelbehandlinger			
Utfallsmål i studien	Progresjonsfri overlevelse (PFS), total overlevelse (OS), total responsrate (ORR: overall response rate), veldig god delvis respons (≥VGPR: very good partial response), fullstendig responsrate (≥CR: complete response), sikkerhet (toksisitet)			
Resultater (MYE data – NMA)				
Behandling	ORR (95% CI)		At least VGPR (95% CI)	
Elotuzumab total	0.60 (0.29, 0.91)		0.29 (0.15, 0.44)	
Trippelregime med Elotuzumab	0.73 (0.61, 0.84)		0.38 (0.27, 0.48)	
Dobbelregime med Elotuzumab	0.48 (0.29, 0.67)		0.07 (-0.02, 0.17)	
Singelregime med Elotuzumab	0.0 (-0.03, 0.06)		0.0 (-0.03, 0.06)	
Daratumumab total	0.54 (0.33, 0.76)		0.35 (0.13, 0.57)	
Trippelregime med Daratumumab	0.81 (0.71, 0.91)		0.59 (0.44, 0.75)	
Singelregime med Daratumumab	0.22 (0.10, 0.33)		0.06 (0.00, 0.11)	
Konklusjon	"The unique mechanism of action of daratumumab and the minimal toxicity of this agent suggest that it may be the most effective of these agents for RRMM treatment . The treatment against MM is continuously evolving due to the development of new mAbs, especially CD38 and PD1 (Table 6). Future clinical studies of these new agents will reveal which combinations are the most effective for maintenance therapy, newly diagnosed multiple myeloma, and RRMM."			

Maiese et al (51)		Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis			
Forfattere	Eric M. Maiese, Claire Ainsworth, Jean-Gabriel Le Moine, Outi Ahdesmäki, Judith Bell, Emma Hawe				
År	2018				
Tidsskrift	Clinical Therapeutics				
Studier: 27 (108 publikasjoner)	Studie ID	Arm 1, n	Arm 2, n	Arm 3, n	Arm 4, n
Grått: Nettverk 1	AMBER	V, n=53	BevV, n=49		
	APEX	V, n=333	d, n=336		
	ASPIRE	KRd, n=396	Rd, n=396		
	CREST	V (1.0 mg/m ²), n=28	V (1.3m/m ²), n=26		
	DOXIL-MMY-3001	V, n=322	VDox, n=324		
	ELOQUENT-2	ERd, n=321	Rd, n=325		
	IFM2009-02	P (21 dager)-d, n=43	P (28 dager)-d, n=41		
	MM-002	Pd, n=113	P, n=108		
	MM-003	Pd, n=302	d, n=135		
	MM09	Rd, n=177	d, n=176		
	MM10	Rd, n=176	d, n=175		
	MMY-3021	V (i.v.), n=74	V (s.c.), n=148		
	OPTIMUM	d, n=126	T (100 mg), n=121	T (200 mg), n=122	T (400 mg), n=130
	POLLUX	DRd, n=286	Rd, n=283		
	TOURMALINE-MM1	IRd, n=360	Rd, n=362		
	TOURMALINE-MM1	IRd, n=57	Rd, n=58		
	VANTAGE-088	VorV, n=317	V, n=320		
	NCT00401843	SV, n=142	V, n=144		
	NCT01319422	P(2 mg)-d, n=20	P(4 mg)-d, n=20		
	NCT01432600	Pd, n=36	PCd, n=34		
	Hazarika et al 2008 1	Rd, n=170	d, n=171		
	Hazarika et al 2008 2	R, n=176	d, n=175		
	Yakoub-Agha et al	T (100 mg), n=205	T (400 mg), n=195		
Uten farge: Nettverk 2	CASTOR	DVd, n=251	Vd, n=247		
	ENDEAVOR	Kd, n=464	Vd, n=465		
	NCT00813150	CVd, n=?	Vd, n=?		
	PANORAMA-1	FVd, n=387	Vd, n=381		
Bev: bevacizumab, C: cyclofosfamid, d: deksametason, D: daratumumab, Dox: doksirubicin, E: elotuzumab, F: panobinostat (Farydak), I: ixazomib, K: carfilzomib (Kyprolis), P: pomalidomid, R: lenalidomid (Revlimid), S: siltuximab, T: thalidomid, V: bortezomib (Velcade), Vor: vorinostat					
Populasjon	Tidligere behandlede pasienter (pasienter med RRMM)				
Intervensjon /komparator	Monoterapi eller kombinasjonsterapi med bortezomib, karfilzomib, daratumumab, elotuzumab , filnaesib, isatuximab, ixazomib, lenalidomid, marizomib, oprozomib, panobinostat, poalidomid, ricolinostat, thalidomid, eller vorinostat, i tillegg til deksametason, doksorubicin og cyclofosfamid.				
Utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS), total responsrate (ORR: overall response rate)				
Resultater					
Behandling	PFS hazard ratio (95% CrI)	Behandling	PFS hazard ratio (95% CrI)		
DRd vs KRd	0.60 (0.43, 0.82)	DVd vs Vd	0.31 (0.24, 0.39)		
DRd vs ERd	0.59 (0.42, 0.82)	DVd vs Kd	0.59 (0.42, 0.82)		
DRd vs IRd	0.58 (0.41, 0.81)	DVd vs FVd	0.49 (0.36, 0.67)		
DRd vs Rd	0.41 (0.31, 0.53)				
Konklusjon	"Our study results suggest that daratumumab, used as combination therapy with bortezomib plus dexamethasone or lenalidomide plus dexamethasone, significantly lowers the risk of progression or death and results in a higher ORR in patients with previously treated MM than other existing therapies. In addition, for treating first relapse, daratumumab-based regimens exhibited significantly improved PFS. Head-to-head RCTs should be conducted to confirm these conclusions. Similarly, should new, more mature data be available, additional analyses of overall survival, as well as additional analyses according to subgroup or treatment history, and analyses using alternative statistical methods such as fractional polynomial meta-analysis, may provide clinicians further comparative evidence to support their therapeutic decisions when managing previously treated MM."				

Luo et al (52)		Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: an updated evidence synthesis by network meta-analysis			
Forfattere	Xian-Wu Luo, Xue-Qing Du, Jie-Li Li, Xiao-Ping Liu, Xiang-Yu Meng				
År	2018				
Tidsskrift	Cancer Management & Research				
Publikasjoner: 29	Richardson <i>et al</i> ; 2005 (V + d , n=627) Richardson <i>et al</i> ; 2007 (V + d , n=627) Dimopoulos <i>et al</i> ; 2007 (Rd + d , n=351) Orlowski <i>et al</i> ; 2007 (Vd + d , n=646) Weber <i>et al</i> ; 2007 (Rd + d , n=353) Chanan-Khan <i>et al</i> ; 2009 (Od + d , n=224) Dimopoulos <i>et al</i> ; 2009 (Rd + d , n=704) Garderet <i>et al</i> ; 2012 (VTd + Td , n=244) Hjorth <i>et al</i> ; 2012 (Td + Vd , n=131) Kropff <i>et al</i> ; 2012 (T + d , n=499) Dimopoulos <i>et al</i> ; 2013 (VorV + V , n=635) San-Miguel <i>et al</i> ; 2013 (Pd + d , n=455) White <i>et al</i> ; 2013 (BV + V , n=102) Morgan <i>et al</i> ; 2014 (Pd + P , n=455) Richardson <i>et al</i> ; 2014 (Pd + P , n=221)		San-Miguel <i>et al</i> ; 2014 (FVd + Vd , n=768) Lonial <i>et al</i> ; 2015 (ERd + Rd , n=646) Orlowski <i>et al</i> ; 2015 (SV + V , n=268) Stewart <i>et al</i> ; 2015 (KRd + Rd , n=792) Dimopoulos <i>et al</i> ; 2016 (DRd + Rd , n=557) Dimopoulos <i>et al</i> ; 2016 (Kd + Vd , n=929) Jakubowiak <i>et al</i> ; 2016 (EVd + Vd , n=152) Moreau <i>et al</i> ; 2016 (ERd + Rd , n=722) Orlowski <i>et al</i> ; 2016 (PLD-V + Vd , n=646) Palumbo <i>et al</i> ; 2016 (DVd + Vd , n=474) San-Miguel <i>et al</i> ; 2016 (FVd + Vd , n=768) Dimopoulos <i>et al</i> ; 2017 (ERd + Rd , n=646) Hou <i>et al</i> ; 2017 (IRd + Rd , n=115) Hajek <i>et al</i> ; 2017 (K + d , n=315)		
	B: bevacizumab, D: daratumumab (Darzalex), d: deksametason, E: elotuzumab (Empliciti), I: ixazomib, K: carfilzomib (Kyprolis), p: prednison, PLD: pegylert liposomalt doksorubicin, P: pomalidomid, S: siltuximab, T: thalidomid, V: bortezomib (Velcade), Vor: vorinostat				
Populasjon	Pasienter med RRMM				
Intervensjon	RRMM-behandlinger				
Komparator	Samme som over				
Utfallsmål i studien	Total overlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS), non-response rate (NRR), tid til progresjon (time to progression: TTP)				
Resultater (fra NMA)					
Behandling	PFS hazard ratio (95% CrI)	OS hazard ratio (95% CrI)	Behandling	PFS hazard ratio (95% CrI)	OS hazard ratio (95% CrI)
DRd	0.14 (0.092, 0.2)	0.46 (0.28, 0.75)	Pd	0.48 (0.39, 0.59)	0.52 (0.39, 0.69)
KRd	0.26 (0.19, 0.34)	0.56 (0.42, 0.76)	BV	0.58 (0.29, 1.20)	0.54 (0.22, 1.40)
IRd	0.26 (0.20, 0.35)	0.30 (0.17, 0.54)	EVd	0.59 (0.34, 1.00)	0.64 (0.37, 1.10)
ERd	0.27 (0.20, 0.35)	0.55 (0.41, 0.74)	VorV	0.61 (0.38, 0.98)	0.73 (0.50, 1.10)
DVd	0.31 (0.18, 0.52)	0.66 (0.38, 1.10)	SV	0.68 (0.40, 1.10)	1.20 (0.76, 1.80)
Rd	0.37 (0.30, 0.45)	0.71 (0.59, 0.87)	P	0.71 (0.50, 1.00)	0.55 (0.37, 0.83)
Kd	0.41 (0.26, 0.67)	0.67 (0.46, 0.98)	T ± d	0.72 (0.53, 0.98)	0.80 (0.64, 1.00)
VTd	0.44 (0.29, 0.67)	0.56 (0.35, 0.89)	V ± d	0.78 (0.51, 1.20)	0.85 (0.69, 1.00)
FVd	0.45 (0.28, 0.73)	0.80 (0.64, 1.00)	d	1	1
PLD-V	0.46 (0.28, 0.76)	0.81 (0.62, 1.10)	K	1.1 (0.84, 1.40)	0.97 (0.79, 1.20)
Konklusjon	"In conclusion, the combination of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone may currently be the most effective regimen in the population of RRMM patients. Triplet regimens containing daratumumab, ixazomib, carfilzomib, or elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone can be recommended as the first-line therapies for RRMM patients."				

Van Beurden-Tan et al (53)		Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma	
Forfattere	Chrissy H.Y. van Beurden-Tan, Margreet G. Franken, Hedwig M. Blommestein, Carin A. Uyl-de Groot, Pieter Sonneveld		
År	2017		
Tidsskrift	Journal of Clinical Oncology		
Studier: 17	Studie ID	Arm 1	Arm 2
	GMV302	Oblimersen + deksametason (Od)	Deksametason (d)
	APEX	Bortezomib (V)	Deksametason (d)
	MM-009	Lenalidomid + deksametason (Rd)	Deksametason (d)
	MM-010	Lenalidomid + deksametason (Rd)	Deksametason (d)
	NCT00103506	Pegylert liposomalt doxorubicin + bortezomib (PLD-V)	Bortezomib + deksametason (Vd)
	NCT00256776	Bortezomib + thalidomid + deksametason (VTd)	Bortezomib + deksametason (Vd)
	OPTIMUM	Thalidomid (T)	Deksametason (d)
	NCT00602511	Thalidomid + deksametason (Td)	Bortezomib + deksametason (Vd)
	VANTAGE-088	Vorinostat + bortezomib (VorV)	Bortezomib (V)
	PANORAMA-1	Panobinostat + bortezomib + deksametason (FVd)	Bortezomib + deksametason (Vd)
	ASPIRE	Carfilzomib + lenalidomid + deksametason (KRd)	Lenalidomid + deksametason (Vd)
	MM-003	Pomalidomid + deksametason (Pd)	Deksametason (d)
	ELOQUENT-2	Elotuzumab + lenalidomid + deksametason (ERd)	Lenalidomid + deksametason (Rd)
	ENDEAVOR	Carfilzomib + deksametason (Kd)	Bortezomib + deksametason (Vd)
	Tourmaline-MM1	Ixazomib + lenalidomid + deksametason (IRd)	Lenalidomid + deksametason (Rd)
	POLLUX	Daratumumab + lenalidomid + deksametason (DRd)	Lenalidomid + deksametason (Rd)
CASTOR	Daratumumab + bortezomib + deksametason (DVd)	Bortezomib + deksametason (Vd)	
Populasjon	Tidligere behandlede pasienter (pasienter med RRMM)		
Intervensjon	Nye legemidler til behandling av RRMM		
Komparator	Samme som over		
Utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS), total overlevelse (OS),		
Resultater (< 1: favoriserer behandling, >1: favoriserer deksametason)			
Behandling	PFS hazard ratio (95% CrI)	Behandling	PFS hazard ratio (95% CrI)
DRd	0.13 (0.09, 0.19)	FVd	0.43 (0.31, 0.56)
KRd	0.24 (0.18, 0.32)	VTd	0.47 (0.33, 0.65)
ERd	0.25 (0.19, 0.33)	Pd	0.48 (0.39, 0.6)
DVd	0.27 (0.18, 0.38)	VorV	0.52 (0.38, 0.69)
IRd	0.26 (0.19, 0.35)	Vd	0.67 (0.53, 0.84)
Kd	0.36 (0.26, 0.48)	Td	0.76 (0.64, 0.9)
Rd	0.35 (0.29, 0.43)	d	1
PLD-V	0.37 (0.26, 0.52)	Od	1.08 (0.79, 1.45)
Konklusjon	"Despite our study limitations, we believe that our results facilitate evidence-based decision making in a clinical environment in which most treatments were not compared head to head in a randomized controlled setting nor previously compared using evidence synthesis. We emphasize that it remains essential to conduct phase III RCTs to obtain more direct head-to-head evidence. Until such evidence becomes available, our results are highly important for informed decision making in everyday clinical practice."		

Zheng et al (54)		
Monoclonal Antibodies versus Histone Deacetylase Inhibitors in Combination with Bortezomib or Lenalidomide plus Dexamethasone for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: An Indirect-Comparison Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials		
Forfattere	Yanhua Zheng, Hongyuan Shen, Li Xu, Juan Feng, Hailong Tang, Na Zhang, Xiequn Chen, Guangxun Gao	
År	2018	
Tidsskrift	Journal of Immunology Research	
Publikasjoner: 29	Palumbo <i>et al</i> ; 2016 (DVd + Vd , n=498) Dimopoulos <i>et al</i> ; 2016 (DRd + Rd , n=569) Lonial <i>et al</i> ; 2015 (ERd + Rd , n=646) Dimopoulos <i>et al</i> ; 2017 (ERd + Rd , n=646)	Jakubowiak <i>et al</i> ; 2016 (EVd + Vd , n=152) San-Miguel <i>et al</i> ; 2014 (FVd + PboVd , n=768) San-Miguel <i>et al</i> ; 2016 (FVd + PboVd , n=768) Dimopolous <i>et al</i> ; 2013 (VorV + PboV , n=637)
	D: daratumumab (Darzalex), d: deksametason, E: elotuzumab (Empliciti), F: panobinostat (Farydak), Pbo: placebo, V: bortezomib (Velacde), Vor: vorinostat	
Populasjon	Pasienter med RRMM	
Intervensjon	Monoklonale antistoffer (MAb: daratumumab, elotuzumab) og histondeacetylasehemmere (HDACi: panobinostat, vorinostat) i kombinasjon med bortezomib eller lenalidomid, pluss deksametason	
Komparator	Samme som over, placebo	
Utfallsmål i studien	Total overlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS)	
Resultater		
Behandling	Progresjonsfri overlevelse (PFS) hazard ratio (95% CI)	Total overlevelse (OS) hazard ratio (95% CI)
MAB vs kontroll	0.52 (0.36, 0.75)	0.75 (0.60, 0.93)
HDACi vs kontroll	0.70 (0.57, 0.85)	0.87 (0.72, 1.05)
Konklusjon	“In conclusion, our meta-analysis indicated that among patients with RRMM, the regimen of MAb in combination with bortezomib or lenalidomide plus dexamethasone was associated with longer PFS (HR 0.83), lower incidence of PD plus SD, and lower incidence of at least grade 3 thrombocytopenia, neutropenia and sense of fatigue as compared with HDACi in combination with bortezomib or lenalidomide plus dexamethasone. In other words, MAB is superior to HDACi when combined with bortezomib or lenalidomide plus dexamethasone from perspectives of both efficacy and safety. However, it remains still pivotal to conduct randomized controlled phase III trials to acquire head-to-head comparison evidence, further validating our findings.”	

Identifiserte publikasjoner 2017-2020			
ASPIRE study			
Studienummer	NCT01080391	Type studie	RCT fase 3
Populasjon	RRMM, n=792	Intervensjon	KRd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	Komparator	Rd
Forfatter/år	Tittel	Hensikt	N
Dimopoulos /2018 (55)	Response and progression-free survival according to planned treatment duration in patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in the phase III ASPIRE study	Post hoc analyse ved 18 måneder fra randomisering	792
Dimopoulos /2017 (56)	Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study	Post hoc analyse i pasienter kategorisert ved alder	792
Dimopoulos /2017 (88)	Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs lenalidomide-dexamethasone in relapsed multiple myeloma by previous treatment	Subgruppe-analyse av foreløpige resultat	792
Siegel /2018 (57)	Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	Prespesifisert analyse	792
A.R.R.O.W. study			
Studienummer	NCT02412878	Type studie	RCT fase 3
Populasjon	RRMM, n=478	Intervensjon	Carfilzomib 1 gang per uke
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	Komparator	Carfilzomib 2 gang per uke
Forfatter/år	Tittel	Hensikt	N
Moreau /2018 (58)	Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study	Sammenlikne carfilzomib 1x uke med carfilzomib 2x uke	478
CASTOR study			
Studienummer	NCT02136134	Type studie	RCT fase 2
Populasjon	RRMM, n=499	Intervensjon	DVd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	Komparator	Vd
Forfatter/år	Tittel	Hensikt	N
Spencer /2018 (59)	Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR	Post hoc analyse basert på behandlingshistorikk og lenger oppfølging	498
ELOQUENT-2 study			
Studienummer	NCT01239797	Type studie	RCT fase 3
Populasjon	RRMM, n=646	Intervensjon	ERd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	Komparator	Rd
Forfatter/år	Tittel	Hensikt	N
Dimopoulos /2018 (60)	Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial	Utvidet 4-års oppfølging	646
Dimopoulos /2017 (61)	Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth	Utvidet 3-års oppfølging	646
Suzuki /2017 (62)	Randomized phase 3 study of elotuzumab for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 Japanese patient subanalysis	Subanalyse i den japanske populasjonen i studien	60

Identifiserte publikasjoner 2017-2020

ELOQUENT-3 study

Studienummer	NCT02654132	Type studie	RCT fase 2
Populasjon	RRMM, n=157	Intervensjon	EPd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	Komparator	Pd
Forfatter/år	Tittel	Hensikt	N
Dimopoulos /2018 (63)	Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma	Effekt og sikkerhet i pasienter som tidligere har brukt lenalidomid og en proteasomhemmer	117
ENDEAVOR study			
Studienummer	NCT01568866	Type studie	RCT fase 3
Populasjon	RRMM, n=929	Intervensjon	Kd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	Komparator	Vd
Forfatter/år	Tittel	Hensikt	N
Dimopoulos /2017 (64)	Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial	Sammenlikner OS mellom behandlingsgruppene	929
Goldschmidt /2018 (65)	Carfilzomib-dexamethasone versus subcutaneous or intravenous bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: secondary analysis of the phase 3 ENDEAVOR study	Sekundæranalyse	929
Ludwig /2017 (66)	Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results of the phase 3 study ENDEAVOR (NCT01568866) according to age subgroup	Post hoc subgruppe analyse gruppert etter alder	929
Moreau /2017 (67)	Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study	Subgruppe analyse i pasienter kategorisert etter antall tidligere behandlinger	929
Orlowski /2019 (68)	Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups	Oppdatert OS og sikkerhetsdata etter 6 måneder tilleggsoppfølging	929
FOCUS (PX-171-011) study			
Studienummer	NCT01302392	Type studie	RCT fase 3
Populasjon	RRMM, n=315	Intervensjon	Carfilzomib
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	Komparator	Kortikosteroid ± cyclofosamid
Forfatter/år	Tittel	Hensikt	N
Hájek /2017 (69)	A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS)	Undersøke carfilzomib alene vs kortikosteroider ± cyclofosamid	315
ICARIA-MM study			
Studienummer	NCT02990338	Type studie	RCT fase 3
Populasjon	RRMM, n=307	Intervensjon	IsPd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	Komparator	Pd
Forfatter/år	Tittel	Hensikt	N
Attal /2019 (70)	Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study	Bestemme PFS effekt av IsPd vs Pd	307

Identifiserte publikasjoner 2017-2020			
JCOG0904 study			
Studienummer	UMIN000003135	Type studie	RCT fase 3
Populasjon	RRMM, n=44	Intervensjon	Vd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	Komparator	Td
Forfatter/år	Tittel	Hensikt	N
Iida /2018 (71)	Bortezomib plus dexamethasone vs thalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma	Evaluerer mer lovende regimer med Vd og Td naive pasienter	44
KEYNOTE-183 study			
Studienummer	NCT02576977	Type studie	RCT fase 3
Populasjon	RRMM, n=249	Intervensjon	PePd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	Komparator	Pd
Forfatter/år	Tittel	Hensikt	N
Mateos /2019 (72)	Pembrolizumab plus pomalidomide and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (KEYNOTE-183): a randomised, open-label, phase 3 trial	Uplanlagt, ad-hoc foreløpig analyse etter forespørsel fra FDA	249
OPTIMISMM study			
Studienummer	NCT01734928	Type studie	RCT fase 3
Populasjon	RRMM, n=559	Intervensjon	PVd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	Komparator	Vd
Forfatter/år	Tittel	Hensikt	N
Richardson /2019 (73)	Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial	Effekt og sikkerhet av trippelregime hos pasienter som tidligere har brukt lenalidomid	249
POLLUX study			
Studienummer	NCT02076009	Type studie	RCT fase 3
Populasjon	RRMM, n=569	Intervensjon	DRd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	Komparator	Rd
Forfatter/år	Tittel	Hensikt	N
Bahlis /2020 (74)	Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study	Oppdatert effekt og sikkerhet etter >3 år oppfølging	569
Dimopoulos /2018 (75)	Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX	Post hoc analyser av pasientsubgrupper	569
Suzuki /2018 (76)	Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in East Asian patients with relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analyses of the phase 3 POLLUX study	Subgruppeanalyse av Øst-Asiatiske pasienter med oppfølgingstid på 24.7 måneder	96
The China Continuation study			
Studienummer	NCT01564537	Type studie	RCT fase 3
Populasjon	RRMM, n=115	Intervensjon	IRd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse	Komparator	Pbo+Rd
Forfatter/år	Tittel	Hensikt	N
Hou /2017 (77)	Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: China Continuation study	Evaluerer ixazomib vs placebo i en kinesisk pasientpopulasjon	249

Identifiserte publikasjoner 2017-2020				
TOURMALINE-MM1 study				
Studienummer	NCT01564537		Type studie	RCT fase 3
Populasjon	RRMM, n=722		Intervensjon	IRd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse		Komparator	Pbo+Rd
Forfatter/år	Tittel	Hensikt		N
Avet-Loiseau /2017 (78)	Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients	Preplanlagt analyse effekt og sikkerhet		722
Gupta /2017 (79)	Dose and Schedule Selection of the Oral Proteasome Inhibitor Ixazomib in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Clinical and Model-Based Analyses	Oppdatert effekt og sikkerhet etter >3 år oppfølging		722
Mateos /2017 (80)	Impact of prior therapy on the efficacy and safety of oral ixazomib-lenalidomide-dexamethasone vs. placebo-lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in TOURMALINE-MM1	Post hoc analyser av klinisk relevante pasientsubgrupper		722
NCT00813150				
Type studie	RCT fase 3			
Populasjon	RRMM, n=100		Intervensjon	VCd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse		Komparator	Vd
Forfatter/år	Tittel	Hensikt		N
Kropff /2017 (81)	Bortezomib and low-dose dexamethasone with or without continuous low-dose oral cyclophosphamide for primary refractory or relapsed multiple myeloma: a randomized phase III study	Evaluere effect av tillegg med kontinuerlig cyclofosfamid		96
EudraCT2010-021557-40				
Type studie	RCT fase 3			
Populasjon	RRMM, n=155		Intervensjon	VCd
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse		Komparator	RCd
Forfatter/år	Tittel	Hensikt		N
Montefusco /2020 (82)	Bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone versus lenalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone in multiple myeloma patients at first relapse	Sammenlikne bortezomib og lenalidomid i fast-varighet terapi		155
NCT01910987				
Type studie	RCT fase 3			
Populasjon	RRMM, n=80		Intervensjon	Std + Vd (4x35 dager)
Relevante utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse		Komparator	Vd (8x21 dager)
Forfatter/år	Tittel	Hensikt		N
Terpos /2018 (83)	Retreatment and prolonged therapy with subcutaneous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: A randomized, controlled, phase III study	Undersøke effect av gjentakende behandling med Vd		80

Vedlegg 6

Referanser

1. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2018 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway [Rapport]. Oslo: Cancer Registry of Norway. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018.pdf>
2. Helsedirektoratet. Myelomatose - Pakkeforløp [Pakkeforløp]. Oslo: Helsedirektoratet; 2016. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/myelomatose>
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer [Nasjonal faglig retningslinje]. Oslo: Helsedirektoratet; 2018. IS-2746. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/kreft/maligne-blodsykdommer>
4. Rajkumar SV. Multiple myeloma: Treatment of relapsed or refractory disease [Nettside]. UpToDate [cited 19.03.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-treatment-of-relapsed-or-refractory-disease?search=multiple%20myeloma%20relapse&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
5. Al-Ani F, Louzada M. Post-transplant Consolidation plus Lenalidomide Maintenance vs. Lenalidomide Maintenance Alone in Multiple Myeloma: A Systematic Review. *European journal of haematology* 2017;99(6):479-88.
6. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017;35(29):JCO2017726679.
7. Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, da Fonte Pithan C, Sosnoski M, Morais VD, et al. Frontline treatment for transplant-eligible Multiple Myeloma: a 6,474 patients network meta-analysis. *Hematological oncology* 2019;37(1):62-74.
8. Dhakal B, Szabo A, Chhabra S, Hamadani M, D'Souza A, Usmani SZ, et al. Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agent Induction: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology* 2018;4(3):343-50.
9. Su B, Zhu X, Jiang Y, Wang L, Zhao N, Ran X, et al. A meta-analysis of autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agents. *Leukemia & lymphoma* 2019;60(6):1-8.
10. Zhang S, Kulkarni AA, Xu B, Chu H, Kourelis T, Go RS, et al. Bortezomib-based consolidation or maintenance therapy for multiple myeloma: a meta-analysis. *Blood Cancer J* 2020;10(3):33.
11. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet (London, England)* 2019;394(10192):29-38.
12. Goldschmidt H, Mai EK, Durig J, Scheid C, Weisel KC, Kunz C, et al. Response-adapted lenalidomide maintenance in newly diagnosed myeloma: results from the phase III GMMG-MM5 trial. *Leukemia* 2020.
13. Horvath N, Spencer A, Kenealy M, Joshua D, Campbell PJ, Lee J-J, et al. Phase 3 study of subcutaneous bortezomib, thalidomide, and prednisolone consolidation after

- subcutaneous bortezomib-based induction and autologous stem cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: the VCAT study. *Leukemia & lymphoma* 2019;60(9):2122-33.
14. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, Hari P, Bashey A, Devine S, et al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2019;37(7):589-97.
 15. Holstein SA, Jung S-H, 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. *The Lancet Haematology* 2017;4(9):e431-e42.
 16. Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, de la Guia AL, Blanchard M, de la Rubia J, et al. Bortezomib and thalidomide maintenance after stem cell transplantation for multiple myeloma: a PETHEMA/GEM trial. *Leukemia* 2017;31(9):1922-7.
 17. Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, Beksac M, Hajek R, Weisel KC, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2019;393(10168):253-64.
 18. NyeMetoder. Daratumumab, bortezomib, talidomid og deksametason (ID2019_078) [Nettside]. NyeMetoder [cited 17.03.2020]. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/daratumumab-bortezomib-talidomid-og-deksametason>
 19. Statens Legemiddelverk. Saksbehandlingsstatus for metodevurderinger [Nettside]. Statens Legemiddelverk, [updated 09.03.2020; cited 16.03.2020]. <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/metodevurderinger/saksbehandlingsstatus-for-metodevurderinger>.
 20. Blommestein HM, van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P, Zweegman S. Efficacy of first-line treatments for multiple myeloma patients not eligible for stem cell transplantation - A Network Meta-analysis. *Haematologica* 2019;104(5):1026-35.
 21. Cao Y, Wan N, Liang Z, Xie J, Wang S, Lin T, et al. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Ineligible for Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 2019;19(8):478-88.
 22. Piechotta V, Jakob T, Langer P, Monsef I, Scheid C, Estcourt LJ, et al. Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019;2019(11).
 23. Ramasamy K, Dhanasiri S, Thom H, Buchanan V, Robinson S, D'Souza VK, et al. Relative efficacy of treatment options in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: results from a systematic literature review and network meta-analysis. *Leukemia & lymphoma* 2019:1-12.
 24. Sekine L, Ziegelmann PK, Manica D, Pithan CDF, Sosnoski M, Morais VD, et al. Upfront treatment for newly diagnosed transplant-ineligible multiple myeloma patients: A systematic review and network meta-analysis of 14,533 patients over 29 randomized clinical trials. *Critical reviews in oncology/hematology* 2019;143:102-16.
 25. Weisel K, Doyen C, Dimopoulos M, Yee A, Lahuerta JJ, Martin A, et al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with

- untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. *Leukemia & lymphoma* 2017;58(1):1-9.
26. Xu W, Li D, Sun Y, Ran X, Wang B, Wu W, et al. Daratumumab added to standard of care in patients with newly diagnosed multiple myeloma: A network meta-analysis. *European journal of haematology* 2019.
 27. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *The New England journal of medicine* 2018;378(6):518-28.
 28. Fujisaki T, Ishikawa T, Takamatsu H, Suzuki K, Min C-K, Lee JH, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone in East Asian patients with non-transplant multiple myeloma: subanalysis of the randomized phase 3 ALCYONE trial. *Annals of hematology* 2019;98(12):2805-14.
 29. Mateos M-V, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2020;395(10218):132-41.
 30. Facon T, Lee JH, Moreau P, Niesvizky R, Dimopoulos M, Hajek R, et al. Carfilzomib or bortezomib with melphalan-prednisone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2019;133(18):1953-63.
 31. Brinchen S, D'Agostino M, Paris L, Ballanti S, Pescosta N, Spada S, et al. Lenalidomide-based induction and maintenance in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: updated results of the EMN01 randomized trial. *Haematologica* 2019.
 32. Bahlis NJ, Corso A, Mugge LO, Shen ZX, Desjardins P, Stoppa AM, et al. Benefit of continuous treatment for responders with newly diagnosed multiple myeloma in the randomized FIRST trial. *Leukemia* 2017;31(11):2435-42.
 33. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano JV, Belch A, Cavo M, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood* 2018;131(3):301-10.
 34. Lu J, Lee JH, Huang S-Y, Qiu L, Lee J-J, Liu T, et al. Continuous treatment with lenalidomide and low-dose dexamethasone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma in Asia: subanalysis of the FIRST trial. *British journal of haematology* 2017;176(5):743-9.
 35. Brioli A, Manz K, Pfirmann M, Hanel M, Schwarzer AC, Prange-Krex G, et al. Frailty impairs the feasibility of induction therapy but not of maintenance therapy in elderly myeloma patients: final results of the German Maintenance Study (GERMAIN). *Journal of cancer research and clinical oncology* 2019.
 36. Zweegman S, Stege CAM, Haukas E, Schjesvold FH, Levin M-D, Waage A, et al. Ixazomib-Thalidomide-low dose dexamethasone induction followed by maintenance therapy with ixazomib or placebo in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplantation; results from the randomized phase II HOVON-126/NMSG 21.13 trial. *Haematologica* 2020.
 37. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *The New England journal of medicine* 2019;380(22):2104-15.
 38. Kubo K, Hori M, Ohta K, Handa H, Hatake K, Matsumoto M, et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone for newly diagnosed multiple myeloma: a randomized, open-label, phase 2 study in Japan. *International journal of hematology* 2020;111(1):65-74.

39. Suzuki K, Doki N, Meguro K, Sunami K, Kosugi H, Sasaki O, et al. Report of phase I and II trials of melphalan, prednisolone, and thalidomide triplet combination therapy versus melphalan and prednisolone doublet combination therapy in Japanese patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for autologous stem cell transplantation. *International journal of hematology* 2019;110(4):447-57.
40. NyeMetoder. Daratumumab, lenalidomid og deksametason - Indikasjon II (ID2019_079) [Nettside]. NyeMetoder [cited 16.03.2020]. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/daratumumab-lenalidomid-og-deksametason-indikasjon-ii>
41. NyeMetoder. Daratumumab (Darzalex), bortezomib, melfalan og prednison (ID2018_007) [Nettside]. NyeMetoder [cited 16.03.2020]. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/daratumumab-darzalex-bortezomib-melfalan-og-prednison>
42. Chen R, Wang Y, Luan C, Gao C, Zhang X, Chen B. Effect of pomalidomide on relapsed/refractory multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cancer* 2017;8(10):1801-8.
43. Gao X, Shen L, Li X, Liu J. Efficacy and toxicity of histone deacetylase inhibitors in relapsed/refractory multiple myeloma: Systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Experimental and therapeutic medicine* 2019;18(2):1057-68.
44. Shah C, Bishnoi R, Wang Y, Zou F, Bejjanki H, Master S, et al. Efficacy and safety of carfilzomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma: Systematic review and meta-analysis of 14 trials. *Oncotarget* 2018;9(34):23704-17.
45. Zou Y, Ma X, Yu H, Hu C, Fan L, Ran X. Carfilzomib/pomalidomide single-agent or in combination with other agents for the management of relapsed/refractory multiple myeloma: A meta-analysis of 37 trials. *Oncotarget* 2017;8(24):39805-17.
46. Botta C, Ciliberto D, Rossi M, Staropoli N, Cucè M, Galeano T, et al. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood advances* 2017;1(7):455-66.
47. Mushtaq A, Iftikhar A, Hassan H, Lakhani M, Sagar F, Kamal A, et al. Pomalidomide-Based Regimens for Treatment of Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Systematic Review and Meta-analysis of Phase 2 and 3 Clinical Trials. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 2019;19(7):447-61.
48. Sun Z, Zheng F, Wu S, Guo H, Liu Y. Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2017;113:249-55.
49. Weisel K, Sonneveld P, Spencer A, Beksac M, Rizzo M, Xu Y, et al. A comparison of the efficacy of immunomodulatory-free regimens in relapsed or refractory multiple myeloma: a network meta-analysis. *Leukemia & lymphoma* 2019;60(1):1-12.
50. Zhang T, Wang S, Lin T, Xie J, Zhao L, Liang Z, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncotarget* 2017;8(20):34001-17.
51. Maiese EM, Ainsworth C, Le Moine J-G, Ahdesmäki O, Bell J, Hawe E. Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clinical Therapeutics* 2018;40(3):480-.
52. Luo XW, Du XQ, Li JL, Liu XP, Meng XY. Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: an updated evidence synthesis by network meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2018;10:2817-23.

53. van Beurden-Tan CH, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017;35(12):JCO2016711663.
54. Zheng Y, Shen H, Xu L, Feng J, Tang H, Zhang N, et al. Monoclonal Antibodies versus Histone Deacetylase Inhibitors in Combination with Bortezomib or Lenalidomide plus Dexamethasone for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: An Indirect-Comparison Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Immunol Res* 2018;2018:7646913.
55. Dimopoulos M, Wang M, Maisnar V, Minarik J, Bensinger W, Mateos M-V, et al. Response and progression-free survival according to planned treatment duration in patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in the phase III ASPIRE study. *Journal of hematology & oncology* 2018;11(1):49.
56. Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, Spicka I, Oriol A, Hajek R, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. *British journal of haematology* 2017;177(3):404-13.
57. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak A, et al. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018;36(8):728-34.
58. Moreau P, Mateos M-V, Berenson JR, Weisel K, Lazzaro A, Song K, et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2018;19(7):953-64.
59. Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica* 2018;103(12):2079-87.
60. Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, Chen C, Zichlin ML, Brun A, et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. *Cancer* 2018;124(20):4032-43.
61. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, Moreau P, Palumbo A, San-Miguel J, et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *British journal of haematology* 2017;178(6):896-905.
62. Suzuki K, Sunami K, Ohashi K, Iida S, Mori T, Handa H, et al. Randomized phase 3 study of elotuzumab for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 Japanese patient subanalysis. *Blood cancer journal* 2017;7(3):e540.
63. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine* 2018;379(19):1811-22.
64. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng W-J, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017;18(10):1327-37.

65. Goldschmidt H, Moreau P, Ludwig H, Niesvizky R, Chng W-J, Joshua D, et al. Carfilzomib-dexamethasone versus subcutaneous or intravenous bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: secondary analysis of the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia & lymphoma* 2018;59(6):1364-74.
66. Ludwig H, Dimopoulos MA, Moreau P, Chng W-J, Goldschmidt H, Hajek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results of the phase 3 study ENDEAVOR (NCT01568866) according to age subgroup. *Leukemia & lymphoma* 2017;58(10):2501-4.
67. Moreau P, Joshua D, Chng WJ, Palumbo A, Goldschmidt H, Hajek R, et al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia* 2017;31(1):115-22.
68. Orłowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Ludwig H, Oriol A, Chng WJ, et al. Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 2019;19(8):522-30.e1.
69. Hajek R, Masszi T, Petrucci MT, Palumbo A, Rosinol L, Nagler A, et al. A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). *Leukemia* 2017;31(1):107-14.
70. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet (London, England)* 2019;394(10214):2096-107.
71. Iida S, Wakabayashi M, Tsukasaki K, Miyamoto K, Maruyama D, Yamamoto K, et al. Bortezomib plus dexamethasone vs thalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer science* 2018;109(5):1552-61.
72. Mateos M-V, Blacklock H, Schjesvold F, Oriol A, Simpson D, George A, et al. Pembrolizumab plus pomalidomide and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (KEYNOTE-183): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Haematology* 2019;6(9):e459-e69.
73. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019;20(6):781-94.
74. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia* 2020.
75. Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, White D, Benboubker L, Cook G, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica* 2018;103(12):2088-96.
76. Suzuki K, Dimopoulos MA, Takezako N, Okamoto S, Shinagawa A, Matsumoto M, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in East Asian patients with relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analyses of the phase 3 POLLUX study. *Blood cancer journal* 2018;8(4):41.

77. Hou J, Jin J, Xu Y, Wu D, Ke X, Zhou D, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: China Continuation study. *Journal of hematology & oncology* 2017;10(1):137.
78. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng W-J, Masszi T, Viterbo L, Pour L, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood* 2017;130(24):2610-8.
79. Gupta N, Yang H, Hanley MJ, Zhang S, Liu R, Kumar S, et al. Dose and Schedule Selection of the Oral Proteasome Inhibitor Ixazomib in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Clinical and Model-Based Analyses. *Targeted oncology* 2017;12(5):643-54.
80. Mateos M-V, Masszi T, Grzasko N, Hansson M, Sandhu I, Pour L, et al. Impact of prior therapy on the efficacy and safety of oral ixazomib-lenalidomide-dexamethasone vs. placebo-lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in TOURMALINE-MM1. *Haematologica* 2017;102(10):1767-75.
81. Kropff M, Vogel M, Bisping G, Schlag R, Weide R, Knauf W, et al. Bortezomib and low-dose dexamethasone with or without continuous low-dose oral cyclophosphamide for primary refractory or relapsed multiple myeloma: a randomized phase III study. *Annals of hematology* 2017;96(11):1857-66.
82. Montefusco V, Corso A, Galli M, Ardoino I, Pezzatti S, Carniti C, et al. Bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone versus lenalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone in multiple myeloma patients at first relapse. *British journal of haematology* 2020.
83. Terpos E, Gobbi M, Potamianou A, Lahaye M, Couturier C, Cavo M. Retreatment and prolonged therapy with subcutaneous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: A randomized, controlled, phase III study. *European journal of haematology* 2018;100(1):10-9.
84. NyeMetoder. Daratumumab, lenalidomid og deksametason (ID2017_010) [Nettside]. NyeMetoder [cited 16.03.2020]. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/daratumumab-lenalidomid-og-deksametason>
85. NyeMetoder. Pomalidomid (Imnovid) (ID2017_042) [Nettside]. NyeMetoder [cited 16.03.2020]. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/pomalidomid-immovid>
86. NyeMetoder. Pomalidomid, bortezomib og deksametason (ID2019_024) [Nettside]. NyeMetoder [cited 16.03.2020]. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/pomalidomid-bortezomib-og-deksametason>
87. NyeMetoder. Pomalidomid, bortezomib og deksametason (ID2018_126) [Nettside]. NyeMetoder [cited 16.03.2020]. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/pomalidomid-bortezomib-og-deksametason>
88. Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, Spicka I, Oriol A, Hajek R, et al. Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs lenalidomide-dexamethasone in relapsed multiple myeloma by previous treatment. *Blood cancer journal* 2017;7(4):e554.